Aus der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des
Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Chefarzt: Professor Dr. med. Hanns-Werner Boschann

KORRELATIONEN ZWISCHEN DER CYTOLOGIE DES VAGINALEPITHELS UND DER HISTOLOGIE DES ENDOMETRIUMS BEI DYSFUNKTIONELLEN UTERUSBLUTUNGEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Utta Schlapper
aus Berlin

1966

Aus der Geburtshilflich-Gynäkologischen Abteilung des
Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin
Chefarzt: Professor Dr. med. Hanns-Werner Boschann

KORRELATIONEN ZWISCHEN DER CYTOLOGIE DES VAGINALEPITHELS UND DER HISTOLOGIE DES ENDOMETRIUMS BEI DYSFUNKTIONELLEN UTERUSBLUTUNGEN.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Utta Schlapper

aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

Referent: Professor Dr.med. Hanns-Werner Boschann

Korreferent: Professor Dr. med. Georg Hörmann

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 30. 9. 1966

INHALT

		Seite
I.	Einleitung	4
II.	Literaturübersicht	6
	A. Ergebnisse bisheriger vergleichender Untersuchungen	6
	B. Erklärungsmöglichkeiten für auftretende Diskrepanzen	10
	C. Möglichkeiten der hormonalen Colpocytodiagnostik	16
	D. Zum Begriff der dysfunktionellen Uterusblutungen	20
III.	Eigene Untersuchungen	28
	A. Krankengut	28
	B. Methodik	29
	C. Ergebnisse, Auswertung und Diskussion	40
IV.	Zusammenfassung	77
V.	Literaturverzeichnis	79
	Danksagung	91
	Lebenslauf	92

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535704_0079

I. EINLEITUNG

Ausgehend von den wegweisenden Veröffentlichungen Papanicolaous (86,87,89) hat sich die Cytologie in den letzten Jahrzehnten einen immer breiter werdenden Raum in der Gynäkologie erobert, sowohl in der Frühdiagnostik von Genitalcarcinomen als auch in der hormonalen Funktionsdiagnostik. Während die cytologische Untersuchung des Vaginalsekretes zur Früherkennung des Uteruscarcinoms bereits als weitestgehend sichere Methode anerkannt ist, erhebt sich immer wieder die Frage, inwieweit der Vaginalabstrich eine zuverlässige Aussage über die verschiedenen primär nicht organisch, sondern hormonal bedingten Zustandsbilder des Endometriums erlaubt. Es ist hinreichend erwiesen, daß sich der normale hormonal gesteuerte Cyclus der Gebärmutterschleimhaut in analogen Veränderungen des Vaginalepithels widerspiegelt. Jedoch nimmt die Treffsicherheit der Cytologie bereits ab, wenn man allein an Hand eines Vaginalabstriches ohne Hinzuziehung der Menstruationsanamnese eine zeitlich genaue Angabe über den Cyclusabschnitt machen will, in dem sich das Endometrium gerade befindet (54,111). Die diagnostischen Schwierigkeiten nehmen dann noch weiter zu, wenn kein normaler Cyclus mehr vorliegt, sondern Störungen des hormonalen Gleichgewichtes eingetreten sind.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob bzw. inwieweit die hormonale Cytodiagnostik bei einmaliger Abstrichentnahme in der Lage ist, bei dysfunktionellen Uterusblutungen ausreichende Schlüsse auf die jeweiligen Veränderungen am Endometrium zuzulassen. Es soll sich dabei also nicht nur um eine einfache Prüfung auf Übereinstimmung bei bekanntem histologischen und cytologischen Befund handeln, sondern um die Fragestellung, ob ein bestimmtes histologisches Bild am Endometrium, unter dem eine solche Blutung auftritt, ein jeweils nur für sich charakteristisches Korrelat am Vaginalepithel aufweist, so daß allein auf Grund des cytologischen Ergebnisses durch Rückschluß eine sichere Endometriumsdiagnose zu stellen wäre. Kann

also in Zukunft ein Vaginalabstrich die Curettage ersetzen und damit dem Gynäkologen eine wesentlich einfachere, ungefährlichere und für die Patientin angenehmere Methode zur Routinediagnostik in die Hand gegeben werden?

II. LITERATURÜBERSICHT

A. Ergebnisse bisheriger vergleichender Untersuchungen

Die einschlägige Literatur zeigt, daß schon häufig Untersuchungen angestellt wurden über die Beziehungen zwischen der Cytologie des Vaginalepithels und der Histologie des Endometriums, und zwar sowohl bei normalem als auch bei pathologischem hormonalen Funktionsablauf. In der Mehrzahl der Fälle handelt es sich dabei um reine Gegenüberstellungen von bekanntem cytologischen und histologischen Befund mit Angaben von Erklärungsmöglichkeiten für die aufgetretenen Diskrepanzen, jedoch meistens ohne Stellungnahme zu der Frage, ob der jeweilige Vaginalabstrich auf einen bestimmten, nur für ihn charakteristischen Endometriumszustand schließen läßt. Dies trifft insbesondere auf jene Arbeiten zu, die nicht die Verhältnisse beim regelrechten Cyclus, sondern diejenigen bei Blutungsanomalien zum Ausgangspunkt ihrer Untersuchungen gemacht haben.

Die Ergebnisse, ausgedrückt in Prozenten an Übereinstimmung, liegen - summarisch betrachtet - innerhalb der Schwankungsbreite von 70-95 % mit vereinzelten Streuungen nach oben bzw. unten. Einige Autoren unterscheiden dabei zwischen absoluter und relativer Konkordanz und verstehen unter absolut eine sofort erkennbare vollkommene Übereinstimmung und fassen unter relativ alle diejenigen Fälle zusammen, für deren anfängliche Diskordanz eine Erklärungsmöglichkeit gefunden werden kann. Letztere werden häufig auch als sogenannte "gereinigte" Fälle bezeichnet. Im allgemeinen sind die Resultate bei Untersuchungen am normalen Cyclus besser als bei Blutungsstörungen.

Netter (78) macht darauf aufmerksam, daß bei dem Versuch einer Cyclusdiagnostik aus dem Vaginalabstrich mit einer Fehlerquote von mindestens 10 % selbst bei günstigsten Voraussetzungen zu rechnen sei. Durando und Garbagni (27) geben bei ihren vergleichenden Untersuchungen an 105 Patientinnen eine Konkordanz von 89,6 % an. Arnold und Roth (5)

erzielten bei 234 Frauen mit angegebenem normalen 28-tägigen Cyclus ohne Kenntnis der klinischen Daten eine Übereinstimmung von 71,1 %, bzw. 82,4 % nach Ausschluß der wegen Fluor nicht zu beurteilenden Abstriche. In 18 Fällen lag eine Verwechslung von früher Follikel- und Luteinphase vor, in weiteren 18 Fällen wurde das vorliegende Bild der späten Luteinphase als Schwangerschaft gedeutet. Weiser (122) führte bei 353 Frauen cytologische und histologische Untersuchung am selben Tag durch, wobei die Cycluskontrollen im Rahmen der Sterilitätsberatung überwiegen. Bei bekannter Anamnese kam er zu einer Konkordanz von 75,0 % und einer Diskordanz von 19,3 %. In 5,7 % war das Ergebnis fraglich.

V. Haam (39), Montalvo-Ruiz (39) und Hammond (41,42) beschäftigten sich speziell mit der Erfassung der Progesteron-Aktivität aus dem Vaginalabstrich. Nach v. Haam ist dabei größte Zurückhaltung geboten, da er selbst in der frühen Schwangerschaft, also jenem Zeitabschnitt, der die höchste Corpus-Luteum-Aktivität aufweist, nur in etwa 70 % eine korrekte Auswertung erreichen konnte. Demgegenüber vertritt Montalvo-Ruiz mit Angaben von über 89 % Konkordanz den Standpunkt, daß eine ausgezeichnete Korrelation bestünde. Ähnlich gute Ergebnisse erzielte Hammond (42), der bei 200 Fällen in 91 % aus Abstrichen der zweiten Cyclushälfte die Diagnose der erfolgten Ovulation und sekretorischen Umwandlung stellen konnte. Die Bestätigung erfolgte durch eine Endometriumsbiopsie am 22. Tag. In einer anderen Arbeit (41), einer Übersicht der endokrinen Colpocytologie, räumt er jedoch ein, daß die meisten Untersucher in Bezug auf die Auswertung der Progesteron-Produktion eine zwischen 60 und 80 % schwankende Übereinstimmung angeben, während andere eine Korrelation überhaupt verneinen.

Besonders hohe Konkordanzwerte führt Pundel (91) an, und zwar sowohl bei östrogener als auch bei gestagener und androgener Stimulation. In einer Untersuchungsreihe, die normale und pathologische hormonale Verhältnisse erfaßte und in der Abstrichentnahme und Abrasio am selben Tag durchgeführt wurden, fand er in 92,78 % eine Übereinstimmung. Ähnlich hohe Werte erzielten Courty und Gaudefroy (26) mit 92,5 %, Ber-

nard und Bernard (7) mit 90,5 % und Albeaux-Fernet und Mitarbeiter (1) mit 87,0 %. Eine Veröffentlichung von Magendie und Mitarbeitern gibt eine mittlere Abweichung von nur 9,52 % an. Bei Sora (112), der Vergleiche bei Frauen mit ovariellen und hypophysären Störungen anstellte, beträgt sie 21,7 %.

Aus der Heidelberger Universitätsklinik kommt eine umfassende Arbeit von Stoll und Ledermair (115) über die Histologie und Cytologie in der gynäkologischen Funktionsdiagnostik. Sie bringt einen statistischen Vergleich der bei Blutungsstörungen erhobenen Befunde an 1132 Frauen. Dabei ergab sich eine durchschnittliche absolute Konkordanz von 78,5 % sowie eine relative von 95,5 %, nachdem in 17 % der Fälle bei genauerer Untersuchung doch noch eine Übereinstimmung festzustellen war. Die für die einzelnen Endometriumsbefunde getrennt genannten Prozentzahlen der absoluten Konkordanz zeigen, daß bei Vorliegen einer glandulärcystischen Hyperplasie mit 82,4 % die besten Resultate erzielt wurden. Es folgen die Sekretion mit 80,2 %, die Proliferation mit 78,1 %, die Atrophie mit 76,7 %, der Abort mit 76,4 % und die Menses mit 74,0 %. Bei Bestimmung der relativen Konkordanz liegen die Hyperplasie und die Atrophie mit jeweils 100 % an erster Stelle. Danach kommen der Abort mit 98,5 %, die Sekretion mit 90,5 %, die Menses mit 90,0 % und zuletzt die Proliferation mit 86,5 %. Eine Reihe von Dissertationen - ebenso aus der Heidelberger Universitätsklinik - beschäftigt sich mit derselben Fragestellung. Die Ergebnisse liefern eine absolute bzw. relative Übereinstimmung von 66,5 % bzw. 79,0 % bei Freise (36), von 73,5 % bzw. 81,6 % bei Reimsbach (94), von 73,5 % bzw. 83,2 % bei Otto (84), von 78,1 % bzw. 79,2 % bei Langsdorff (62) sowie von 78,4 % bzw. 84,3 % bei Just (56), wobei allen Arbeiten dieselbe Untersuchungsmethodik zugrundeliegt.

Buttenberg und Sackreuther (22) hingegen konnten bei juvenilen Blutungen nur in 23 von 157 Fällen, also in 14,7 % die Diagnose ohne Histologie stellen, trotz Hinzuziehung von Anamnese, Klinik und Basaltemperaturkurve zum Vaginalabstrich.

Einige Autoren widmen sich in ihren Arbeiten ausschließlich den Korrelationen bei der glandulär-cystischen Hyperplasie. Bei Nyklicek (79) beträgt die Fehlerquote nur 5 %, wenn der Abstrich im Blutungsintervall, und 5,7 %, wenn er während der Blutungsperiode entnommen wurde. Hyper- und normöstrische Abstriche wurden dabei als übereinstimmend gewertet. Eine Dissertation von Hecker (43) aus Hamburg beschränkt sich auf die glandulär-cystische Hyperplasie im Klimakterium und kommt zu einer Konkordanz von 69,0 %. Besserer (8) versuchte, an einem analogen Untersuchungsmaterial die richtige Diagnose allein an Hand eines Abstriches zu stellen, und zwar auf Grund eines eindeutigen Bildes hoher und verlängerter Follikelhormonwirkung. Dies gelang ihm bei 28 von 57 Fällen, also in 49,1 %. Bei Vorliegen einer sogenannten abgebluteten Hyperplasie jedoch war es ihm sogar nur bei 8 von 24 Fällen möglich, also in 33,3 %, wegen der auftretenden Ähnlichkeit mit dem durch Progesteron hervorgerufenen Abstrichbild.

Einen anovulatorischen Cyclus vermochte Hammond (42) in 79 von 85 Fällen (93,0 %) richtig zu diagnostizieren.

Nach Untersuchungen an einem aus den verschiedensten Indikationen heraus curettierten Patientengut - mit Ausnahme von Carcinoma uteri et vaginae - kamen Liu und Graham (67,68) zu der Auffassung, daß die Oberflächen- und Intermediärzellen des Vaginalabstriches keine Korrelationen zur Endometriumshistologie aufzuweisen vermögen. Ihrer Ansicht nach haben nur die Parabasalzellen eine entsprechende Signifikanz, indem eine bestimmte Anzahl, nämlich 10 % und mehr, laut ihrer Ergebnisse in 86 % auf ein atrophisches Endometrium schließen ließ. Graham hebt noch besonders hervor, daß eine Differenzierung von sekretorischem, proliferativem und hyperplastischem Endometrium auf Grund von Differentialauszählungen der Vaginalepithelzellen nicht möglich sei.

B. Erklärungsmöglichkeiten für auftretende Diskrepanzen

Welche Ursachen lassen sich nun für die bisher bei jeder Untersuchung vorgekommenen Diskrepanzen finden? Reichen die Erklärungsmöglichkeiten aus, um bei ihrer Berücksichtigung zu einer hundertprozentigen Konkordanz der histologisch-cytologischen Befunde zu gelangen? Handelt es sich also vielleicht bei den aufgetretenen Abweichungen nicht um echte, sondern nur um scheinbare Diskrepanzen?

Es liegt nahe, eine Ursache in der mangelhaften Erfüllung technischer Voraussetzungen zu sehen. So vertritt Pundel (91), der in seinen Untersuchungen immer besonders hohe Konkordanzwerte erzielt, den Standpunkt, daß viele Diskrepanzen auf eine insuffiziente Färbetechnik zurückzuführen seien. Hammond (42) weist daneben noch auf Fehler in der Entnahmetechnik hin, ebenso wie Netter (78), der außerdem auf Irrtümer infolge nicht korrekter Fixierung und Auswertung aufmerksam macht. Den letzten Punkt erwähnt auch Pundel (91), und zwar insofern, als er in der Vernachlässigung des Eosinophilie-Indexes eine entscheidende Fehlerquelle sieht, da nur bei Berücksichtigung beider Indices exakte Ergebnisse zu erzielen seien. Als Beispiel führt er die Applikation kleiner Östrogenmengen bei einer ovariektomisierten oder im Klimakterium befindlichen Frau an, unter der es zu einer Erhöhung des Karyopyknose-Indexes kommt - wobei das Endometrium selbst bei einem Wert von 90 % noch atrophisch sein kann - während der Eosinophilie-Index niedrig bleibt. Smolka und Soost (111) erinnern neben den genannten Faktoren an die Fehlermöglichkeiten, die im nicht sachgemäßen Ausstreichen des Materials und in der Austrocknung vor der Fixierung zu suchen sind und in artifizieller Zellfaltung und -haufenbildung ihren Ausdruck finden. Entscheidend kann darüberhinaus der zeitliche Abstand zwischen cytologischer Abstrichentnahme und Gewinnung des histologischen Materials an eventuellen Diskrepanzen beteiligt sein, so daß man bemüht sein sollte, beide Untersuchungen am selben Tag vorzunehmen, zumindest jedoch den Abstand so klein wie möglich zu halten (91,114,115).

Weiterhin sei auf eine Beeinflussung durch lokale Faktoren in der Vagina hingewiesen; so bei Verletzungen und Entzündungen, die zu einer Änderung im Aufbau und in der Desquamation des Epithels, einer Überlagerung durch Leucocyten und einer Beeinträchtigung des Eosinophilie-Indexes führen können (5,42,78,114). Netter (78) zeigte z.B., wie bei einer Trichomonaden-Colpitis die oberflächlichen Zellschichten bis zur Basalis erodiert wurden und damit der falsche Aspekt eines atrophischen Abstriches hervorgerufen wurde. In diesem Zusammenhang sei noch die bakterielle Cytolyse durch die Döderlein-Stäbchen erwähnt, die einen Östrogeneffekt verdecken kann (13,111). Auch Blutungen vermögen das cytologische Bild durch Erythrocyten, Leucocyten und Schleim so zu modifizieren, daß keine genauen Resultate mehr erzielt werden können (5,13,91,98,111,114).

Daneben muß selbstverständlich immer an die Möglichkeit einer bei der Patientin vorausgegangenen Hormonapplikation und eine dadurch hervorgerufene Verschiebung innerhalb der morphologischen Substrate gedacht werden.

Außer den bisher genannten mehr oder weniger exogenen Faktoren lassen sich eine Reihe endogener Ursachen finden, die einen weiteren Beitrag zur Erklärung der vorkommenden Diskrepanzen leisten. Am häufigsten wird in der Literatur auf die unterschiedliche Ansprechbarkeit von Endometrium einerseits und Vagina andererseits auf eine bestimmte hormonale Stimulation hingewiesen (4,8,12,14,27,32,39,44,55, 69,79,82,91,93,95,112,114,115,128). So sind sich die Autoren im allgemeinen einig darüber, daß das Vaginalepithel als ein feinerer Indikator der hormonalen Situation zu betrachten ist, und zwar in zweierlei Hinsicht: einmal reagiert das Vaginalepithel bereits auf geringere Hormonmengen als das Endometrium, hat somit also einen niedrigeren Schwellenwert; zum anderen spricht es auf eine hormonale Stimulation schneller an und spiegelt dadurch die augenblickliche Situation im Organismus wider. Das Endometrium hingegen gibt infolge seiner trägeren und langsameren Reaktion den Summationseffekt der hormonalen Einwirkungen der vorangegangenen Zeit zu erkennen. Jenny (55) konnte diese unterschiedliche

Ansprechbarkeit der Substrate eindeutig nachweisen, gemessen am Aufbau des atrophischen Vaginalepithels und an der Entzugsblutung des Endometriums bei Greisinnen nach Applikation von Östrogenen. Die täglichen Mindestdosen an freiem Östradiol in Öl für einen maximalen Aufbau liegen unter 50 y; diese Dosen rufen am Endometrium keine sichtbare Wirkung hervor, vielmehr liegt die Minimaldosis, nach der das Endometrium mit einer Abbruchblutung antwortet, zehnmal höher. Außerdem hebt Jenny den Begriff der Mindestzeit hervor: das Vaginalepithel reagiert schon nach 8–10 Tagen mit einem maximalen Aufbau, wobei sich die Zeit durch Dosiserhöhung nicht wesentlich verkürzen läßt, während die Mindestzeit am Endometrium bei täglichen Dosen von 500 y etwa 60 Tage beträgt und durch Erhöhung der Dosen eine beträchtliche Verkürzung möglich ist, und zwar auf ungefähr 10 Tage bei einer täglichen Applikation von 5 mg. Analoge Verhältnisse werden auch von Boschann (12) und Ober (83) angegeben. Das Endometrium antwortet dann mit der Blutung im Sinne einer Alles-oder-Nichts-Reaktion, während das Vaginalepithel auch quantitative Unterschiede erfaßt (12,83).

So kann z.B. eine mittlere östrogene Stimulation am Vaginalepithel bereits einen hohen Aufbau hervorrufen, während das Endometrium nur zu einer mäßig ausgeprägten Proliferation fähig ist, vorausgesetzt, der relativ niedrige hormonale Reiz besteht nicht über längere Zeit. Ist Letzteres der Fall, können sogar extrem niedrige Dosen infolge Summation zu einer gesteigerten Proliferation bis hin zum Bild einer glandulär-cystischen Hyperplasie führen, wobei dann das Vaginalepithel nur einen geringen Aufbau zeigen würde. Die gleiche Diskrepanz könnte durch folgende Situation bedingt sein: ein hoher Hormonspiegel hat an Endometrium und Vagina analoge Reaktionen ausgelöst. Nach einem plötzlichen Abfall der Östrogene stellt sich das Vaginalepithel sofort auf die Veränderung ein, während das Endometrium sein bisheriges Bild noch einige Zeit beibehält. Der niedrigere Schwellenwert des Vaginalepithels ließe auch eine am Endometrium nachgewiesene Atrophie bei bestehendem Proliferationseffekt im Abstrich als möglich erscheinen (4,115). Sora (112) fand

bei seinen Untersuchungen sogar zwei Fälle mit Atrophie am Endometrium und hyperfollikuliner Reaktion an der Vagina und zog dabei eine Hypersensibilität gegenüber geringfügigen hormonalen Reizen in Erwägung.

Ähnlich lassen sich Nichtübereinstimmungen bei der Beurteilung eines Progesteroneffektes erklären. Eine am Vaginalepithel nachweisbare gestagene Stimulation bei fehlender Reaktion am Endometrium kann dadurch verständlich gemacht werden, daß letzteres entweder noch nicht angesprochen hat oder aber, daß der Reiz infolge eines unterfunktionierenden Corpus-Luteum unterschwellig ist, während die Vagina auf Grund ihrer schnelleren und größeren Reaktionsbereitschaft schon einen Einfluß zu erkennen gibt (114,115). Stoll und Jaeger (114) haben in derartigen Fällen histologisch auf Serienschnitten einzelne sekretorisch umgewandelte Drüsen nachgewiesen. Dasselbe gilt für die Diskrepanz einer Hyperplasie am Endometrium und eines Bildes der Sekretion an der Vagina. Auch hier haben Stoll und Jaeger in Stufenschnitten vereinzelt sezernierende Drüsen gefunden, und Pundel (91) hatte dabei in einigen Fällen die Gelegenheit, die Ovarien zu untersuchen, und fand ein ausgebildetes Corpus-Luteum. - Im umgekehrten Fall kann das Endometrium das Bild der Sekretion und die Vagina das der beginnenden Proliferation zeigen, eine Diskrepanz, die durch eine aufhörende Progesteron- und eine einsetzende Östrogenproduktion verständlich werden kann, indem nämlich wiederum die Vagina sich bereits der neuen Situation angepaßt hat, während das Endometrium noch den alten Zustand beibehält, also in seiner Reaktion hinterherhinkt (115).

Umgekehrt liegen die Verhältnisse unter bestimmten Voraussetzungen lediglich bei den Androgenen, und zwar wird das Endometrium bei gleichzeitiger Östrogenwirkung bereits von einer niedrigeren Androgenmenge im Sinne einer Atrophisierung beeinflußt als das Vaginalepithel (91,111).

Netter (78) und Hess (46) machen auf die auch individuell verschiedene Reaktionsbereitschaft aufmerksam. Netter gibt dabei Fälle an, bei denen der bestimmte Östrogenspiegel um Null liegt und das Vaginalepithel doch Zeichen ova-

rieller Aktivität zeigt, bzw. umgekehrt, normal menstruierende Frauen einen atrophischen Abstrich aufweisen, räumt jedoch ein, daß diese extremen Fälle sehr selten und die Ursachen hierfür noch nicht ausreichend bekannt seien. Auch bei Smolka und Soost (111) werden diese individuellen Schwankungen in der Reaktion von Vaginalepithel oder Endometrium angegeben, die zu Differenzen beider Befunde führen können. Die Autoren zitieren Rauscher, der in fast 3% seiner Fälle (etwa 30 000 Abstriche) keine Reaktion am Vaginalepithel feststellen konnte, während an anderen Rezeptoren die Hormonwirkung sehr wohl vorhanden war. Umgekehrt fand Fernandez-Ruiz (33) häufig erhöhte Östrogenwerte, ohne am Endometrium das Bild der Hyperplasie anzutreffen. In diesem Zusammenhang sei die Tatsache erwähnt, daß die Rezeptororgane auf Grund verschiedener Faktoren, z.B. Zerstörung oder abnorme Unempfindlichkeit, in ihrer Ansprechbarkeit gestört sein können, wobei das Endometrium häufiger als das Vaginalepithel betroffen ist (4,44,75,91). Nyklicek (79) weist darauf hin, daß neben den individuellen Unterschieden zusätzliche Schwankungen der Empfindlichkeit in den verschiedenen Lebensaltern eintreten. Er läßt jedoch offen, welcher der beiden Rezeptoren den niedrigeren Schwellenwert besitzt. Hess (46) gibt auch eine lokal verschiedene Reaktionsbereitschaft des Endometriums an, nachdem er bei seinen Untersuchungen verschiedene Entwicklungsstadien nebeneinander angetroffen hatte. Nach Pundel (91) sind diese Unterschiede im Rahmen eines normalen Cyclus minimal, werden aber deutlicher bei funktionellen Störungen. Bei Hammerstein und Nevinny-Stickel (40) wird ein Fall beschrieben, bei dem trotz nachgewiesener erhöhter Follikelhormonwerte im Blut sich nach curettierter glandulär-cystischer Hyperplasie ein vorübergehender Proliferationsverlust des Endometriums einstellte, also eine Refraktärzeit gegenüber hormonalen Reizen bestand.

Zu berücksichtigen ist ferner, daß nicht nur die Ansprechbarkeit der Rezeptoren, sondern auch die Höhe des jeweiligen Hormonspiegels erheblichen individuellen Schwankungen unterworfen ist, so daß in entsprechenden Fällen nur der Verlauf einer Abstrichserie Aufschluß über die vorliegenden Verhält-

nisse geben kann (111). So spricht de Brux (17) von der Möglichkeit, daß ein während der zweiten Cyclushälfte anzutreffender Abstrich mit hohem Östrogeneffekt nicht unbedingt mit einer normalen Corpus-Luteum-Funktion unvereinbar zu sein braucht, wenn er nach einem ovulatorischen Höhepunkt des Karyopyknose- und Eosinophilie-Indexes auftritt. Die Ursache läge dann in einer Verzögerung der Progesteronwirkung und einer hohen Östrogenabsonderung durch das Corpus-Luteum.

Weitere Erklärungsmöglichkeiten der histologisch-cytologischen Diskrepanzen werden in den Schwierigkeiten einer exakten Differenzierung der durch verschiedene Hormone hervorgerufenen Abstrichbilder gesehen. Immer wieder wird darauf hingewiesen, daß bei der Diagnose einer Lutealphase aus dem Abstrich größte Zurückhaltung angebracht sei, da auch nicht progesteronbedingte Einflüsse ähnliche, wenn nicht sogar identische, Bilder hervorrufen können (4,10,32,41,114, 115,124). Sowohl die Auswirkungen eines Östrogenabfalles von hohen Werten auf niedrige als auch ein von vornherein hypoöstrischer Abstrichtyp, besonders wenn er schon längere Zeit bestanden hat, vermögen einen Progesteroneffekt vorzutäuschen und damit zu Verwechslungen Anlaß zu geben, da es in beiden Fällen zu einer Zellfaltung kommt. Zwar wird immer wieder erwähnt, daß in diesen Fällen wohl eine Zellfaltung auftritt, jedoch ohne Haufenbildung. Aber auch dieses Bild kann unter Progesteroneinfluß entstehen, nämlich dann, wenn eine Corpus-Luteum-Insuffizienz vorliegt (111). Auch eine androgene Stimulation kann ein analoges Bild bedingen (5,8, 9,154). Hammond, Stoll und Jaeger (41,42,113,114) erinnern daran, daß immer die eventuelle Rolle androgener Hormone in Erwägung zu ziehen sei, die einmal selbst das Bild der mittleren Proliferation auszulösen als auch einen vollen Follikelhormoneffekt zu inhibieren vermögen, worauf Pundel (91) ebenso hinweist. Yaneva und Gorins (124) geben sogar an, daß hohe Dosen von Androgenen in der Lage sind, einen Abstrich zu atrophisieren. Jenny (55) dagegen hält die Verwechslung von einem durch Androgene bedingten Abstrich mit einem atrophischen nicht für möglich. Stoll (113) und Ufer

(119) machen auf die Nebennierenrindenandrogene aufmerksam, die im Organismus eine Umwandlung in Östrogene erfahren.

Darüberhinaus liegen die bei dysfunktionellen Blutungen zunächst ins Auge fallenden Diskrepanzen z.T. auch in der Ätiologie bzw. Pathogenese begründet, wie spätere Ausführungen noch deutlich zeigen werden.

C. Möglichkeiten der hormonalen Colpocytodiagnostik

Welcher Wert wird der Colpocytologie für die hormonale Funktionsdiagnostik beigemessen? Im allgemeinen vertritt man die Ansicht, daß die Cytologie ihre Berechtigung als ergänzende, nicht jedoch als selbständige Methode habe (5, 12,27,37,38,69,93,102,111,115,116), nach Pye (93) auch dann nicht, wenn eine Übereinstimmung mit der Histologie vorliegt. Die wenigen Autoren, die sich in ihren Arbeiten nicht nur auf die Feststellung einer bestimmten Korrelation beschränken, sondern auch direkt auf die Frage eingehen, ob die Vaginalcytologie diagnostische Schlüsse auf die Endometriumshistologie zulasse, lehnen diese Möglichkeit eindeutig ab (6,30,34,121). In Kombination mit der Histologie, bzw. weiterhin mit Anamnese, Klinik und Basaltemperaturkurve, eventuell auch Follikelhormonbestimmung im Blut (38,78), könne sie gute Dienste leisten. Dabei wird besonders ihre Rolle in der Verfeinerung der Diagnostik hervorgehoben (69, 114,116,121). Waschke (121) sieht in der Cytologie einen Beitrag zum besseren Verständnis unklarer Endometriumsbilder, und Smolka und Soost (111) erkennen im zusätzlichen Vaginalabstrich ganz allgemein die Möglichkeit einer genaueren Analyse der jeweiligen Hormonlage, als es die alleinige Endometriumsuntersuchung erlauben würde. Nach Pye (93) ergänzen sich die beiden Methoden insofern, als der Abstrich eine Beurteilung der Intensität der Störung erlaubt, während die Endometriumsbiopsie auf deren Ursprung schließen läßt.

Pundel (91), Lichtwitz und Fitoussi (66), sowie Zondek, Toaff und Rozin (128) halten das Vaginalepithel für präziser in der Wiedergabe der hormonalen Situation. Luz (39) und Nyklicek (79) betrachten den Abstrich als besonders geeignet zur Erfassung feiner hormonaler Veränderungen. Im Gegensatz zu diesen Ansichten finden Férin und Demol (32) die Colpocytologie nicht exakt genug und die Endometriumsbiopsie eindeutig sicherer. Desgleichen billigt Netter (78) dem Abstrich lediglich eine ungefähre Aussagekraft über die ovarielle Funktion zu, und das auch nur bei bekannter Cyclusanamnese und unter genauer Beachtung der Entnahmebedingungen. Yaneva und Gorins (124) vertreten ebenfalls den Standpunkt, daß man aus dem cytologischen Bild nur grobe Veränderungen ablesen könne und sich nicht auf den Versuch einlassen solle, feinere Nuancierungen erkennen zu wollen.

Arnold und Roth (5) haben bei ihrer Untersuchung über die Möglichkeiten der Cytodiagnostik in der gynäkologischen Sprechstunde bei einmaliger Abstrichentnahme ohne Kenntnis der klinischen Daten und ohne Auswahl des Krankengutes festgestellt, daß eine Unterscheidung zwischen hyper- und hypohormonaler Situation mit großer Sicherheit zu treffen ist. Bei der Beurteilung hypohormonaler Störungen sei es in 18 von 67 Fällen (26,8 %) zu Fehldiagnosen gekommen, die vorwiegend auf die Schwierigkeiten bei der Erfassung wenig ausgeprägter hypohormonaler Veränderungen zurückzuführen seien, da diese leicht zu Verwechslungen mit junger Gravidität bzw. Luteinphase Anlaß geben. Bei 9 der 18 Diskrepanzen konnte eine Wiederholungsuntersuchung durchgeführt werden, die in 7 Fällen doch noch zur Übereinstimmung führte. Schwere und mittlere hypohormonale Zustände seien dagegen leicht erkennbar, ebenso hyperhormonale, allerdings nur im blutungsfreien Stadium. Gaudefroy (37) findet bessere Korrelationen bei hyper- als bei hypofollikulinen Bildern. Stoll und Jaeger (114) erwähnen ebenfalls die Beeinträchtigung der Beurteilung einer ovariellen Unterfunktion, da das Endometrium einer größeren hormonalen Mindestdosis bedarf, um die charakteristischen Strukturen der einzelnen Funktionszustände hervorzubringen. Jaeger und Erdenen (54) sowie

Smolka und Soost (111) geben an, daß östrogene Stimulation und Atrophie im Abstrich ohne besondere Schwierigkeiten zu diagnostizieren seien, daß in Grenzfällen jedoch Probleme aufträten, denen nur durch wiederholte Abstriche zu begegnen sei.

Überhaupt wird in fast allen einschlägigen Arbeiten die Wichtigkeit, ja sogar die Notwendigkeit hervorgehoben, sich nicht auf einen Abstrich zu beschränken, sondern Serienuntersuchungen vorzunehmen, da es sonst zu leicht zu Fehldiagnosen kommt (4,5,39,41,54,55,59,91,93,95,102,111,114,115, 116). Besonders eindrucksvoll ist in dieser Hinsicht eine bei Stoll und Jaeger angegebene Arbeit von Roth (114), in der er Einzel- und Serienuntersuchungen einander gegenüberstellte und bei letzteren ein um 16,1 % besseres Ergebnis erzielte, nämlich 94,3 % gegenüber 78,2 %. De Allende (4) fordert sogar tägliche Abstriche, und auch v.Haam (39) vertritt in seiner Arbeit über den Vaginalabstrich bei gestörter Corpus-Luteum-Funktion den Standpunkt, daß nur bei täglichen Kontrollen adäquate Informationen zu erhalten seien, selbst dann, wenn die zeitliche Beziehung zum Menstruationscyclus bekannt sei. Ein einmaliger Abstrich erlaube keine Diagnose. Diesen Ansichten steht die Aussage Hammonds (42) gegenüber, der in seiner Veröffentlichung über die cytologische Erfassung der Progesteronproduktion normalerweise einen Abstrich für ausreichend hält und somit die Endometriumsbiopsie für häufig vermeidbar.

Betrachtet man den Wert der Cytologie getrennt für die einzelnen Hormone, so äußern sich die meisten Autoren dahingehend, daß der Vaginalabstrich ein zuverlässigeres Bild der Östrogenwirkung zeigt, während sich der Progesteroneinfluß besser am Endometrium zu erkennen gibt (1,4,26,27,66,93, 121,124). De Allende (4) bezeichnet in einer umfassenden Arbeit über die Colpocytologie die Vagina als empfindlichsten Indikator für die Östrogenwirkung. Die Chancen einer Beurteilung der Corpus-Luteum-Funktion werden im allgemeinen als gering betrachtet und das Endometrium in diesem Zusammenhang als dem Vaginalepithel überlegen angesehen (4,37, 39,76,78,114,121,124). Nach Smolka und Soost (111) kann die

Diagnose einer Progesteronwirkung nur grob qualitativ sein. Pundel (91) allerdings vertritt hier eine gegenteilige Ansicht, indem er dem Vaginalabstrich eine größere Aussagekraft in Bezug auf gestagene als auf östrogene Hormone zuerkennt. Er bezieht sich dabei auf Untersuchungen, bei denen eine Diskrepanz zwischen Progesteronwirkung am Vaginalepithel und Proliferation bzw. Atrophie am Endometrium zugunsten des Abstriches geklärt werden konnte durch Nachweis eines funktionstüchtigen Corpus-Luteum im Ovar. Nach Pundel ist sogar eine quantitative Beurteilung möglich. Auf die Beurteilung der androgenen Stimulation wurde im wesentlichen schon bei der Besprechung der Diskrepanzen eingegangen. Im allgemeinen wird auch hier geraten, in der Deutung zurückhaltend zu sein. Boschann (12) erwähnt den Vaginalabstrich als Testungsmöglichkeit für Androgene, während das Endometrium dafür ungeeignet sei.

Außerdem wird der Wert der funktionellen Cytodiagnostik für den richtigen Einsatz und die Kontrolle der Hormontherapie betont, so daß im gegebenen Fall sogar auf eine Strichabrasio verzichtet werden kann (5,41,55,74,76,93,98,102, 114,116). Napp und Protzen (77) meinen sogar, bei Jugendlichen sei die Abrasio überhaupt vermeidbar und die Cytologie ausreichend, da bis zu Beginn des zweiten Lebensjahrzehntes ein Carcinom als Ursache atypischer Blutungen nicht in Frage kommt.

Auf die weiteren Möglichkeiten der hormonalen Cytodiagnostik, z.B. bei Amenorrhoe, Sterilität und Gravidität, sei hier nicht eingegangen, da sie im Rahmen dieser Arbeit irrelevant sind.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die meisten Autoren eine Kombination beider Methoden für optimal halten, da Abrasio und Abstrich jeweils ihre spezifischen Vorteile besitzen und sich somit in ihrer Aussagekraft ergänzen können. Vor die Wahl einer Methode gestellt, scheint die Abrasio im allgemeinen jedoch weiterhin als die zuverlässigere anerkannt zu sein. Inwieweit diese Ansicht im Hinblick auf die Frage nach dem diagnostischen Wert des Vaginalabstriches bei dysfunktionellen Uterusblutungen zu bestätigen oder abzulehnen ist, wird Aufgabe dieser Arbeit sein.

D. Zum Begriff der dysfunktionellen Uterusblutungen

Die vergleichenden cytologisch-histologischen Untersuchungen dieser Arbeit beziehen sich - wie bereits erwähnt - auf die Verhältnisse bei dysfunktionellen Uterusblutungen. Darunter sind hier diejenigen Blutungsanomalien zu verstehen, denen als Ursache keine primär organisch bedingte pathologische Veränderung zugrundeliegt, sondern eine Imbalanz der hormonalen Stimulation mit funktionellen Störungen der ovariellen Tätigkeit. Letztere führen sekundär zu entsprechenden Auswirkungen am Endometrium, dessen jeweilige morphologische Erscheinungsform dann wiederum Rückschlüsse auf die Art der Störung zulassen kann (3,24,35,47,63,65, 108,109). Über die genaue Ätiologie existieren bisher keine konkreten Vorstellungen - es werden übergeordnete Regulationsstörungen im vegetativ-endokrinen System angenommen mit neurohormonalen Dyskorrelationen in den Wechselwirkungen zwischen Hypothalamus, Hypophyse und Ovarien (3,9,11, 50,57,65,91,96,100,106,111). Sitz bzw. Ausgangspunkt und Mechanismus der Störungen sind noch weitgehend unbekannt. Als auslösende Faktoren kommen psychische und somatische Stress-Situationen in Frage (24,57,96,99,105,107). Außerdem wird auf eine Beeinflussung von Seiten anderer endokriner Drüsen, speziell Thyreoidea und Adrenocortex, hingewiesen (18,99,106). Von diesen übergeordneten Regulationsstörungen zu trennen sind jene Fälle, bei denen die atypische Blutung als Folge eines hormonal-aktiven Ovarialtumors, einer übermäßigen extragenitalen Hormonproduktion, meistens der Nebennierenrinde, oder einer Leberinsuffizienz mit vermindertem Hormonabbau auftritt (16,21,28,46,79,91,95,106). Daneben muß selbstverständlich auch eine eventuelle iatrogene Auslösung nach Hormonapplikation ätiologisch berücksichtigt werden (21,46,95,106).

Die Verhältnisse werden schon wesentlich übersichtlicher, wenn man die Vorgänge betrachtet, die sich bei den dysfunktionellen Blutungen an Ovar und Endometrium abspielen. Zum weitaus größten Teil handelt es sich dabei um Störungen der

Follikel-, seltener der Corpus-Luteum-Funktion (3,23,77, 80,82,91), und zwar findet sich nach Ober (80) eine prozentuale Verteilung von 80-90 % gegenüber 10-20 %. Napp und Protzen (77) fanden bei juvenilen Blutungen sogar in 90 % der Fälle, bei denen eine Curettage vorgenommen wurde, eine Follikelpersistenz, davon in 61 % mit Ausbildung einer glandulär-cystischen Hyperplasie und einer unregelmäßigen Proliferation in 29 %. Dies hängt wohl mit der größeren Empfindlichkeit des Corpus-Luteum zusammen, das im allgemeinen in der Pubertät seine Funktion später aufnimmt und im Klimakterium seine Tätigkeit früher einstellt als der Follikel, also in jenen Lebensabschnitten, in denen die Häufigkeitsmaxima der dysfunktionellen Blutungen liegen (61,119,123).

Im ersten Fall handelt es sich fast immer um eine Follikelreifungsstörung mit Ausbleiben der Ovulation und Corpus-Luteum-Bildung und Einsetzen einer mehr oder weniger lang anhaltenden Follikelpersistenz. Besteht diese regelmäßig vier Wochen, kommt es zum sogenannten monophasischen Cyclus. Meyer (73) wies erstmals darauf hin, daß es sich jedoch nicht ausschließlich um die Persistenz eines einzigen Follikels handeln muß, sondern daß auch eine beginnende Reifung und vorzeitige Atretisierung immer neuer sich ablösender Follikel bei fehlender Ovulation vorliegen könne. Dieser Vorgang wurde später von anderen Autoren bestätigt (40,59, 60,65). Auch durch die alleinige Wirkung einiger Tertiärfollikel kann ein pathologischer Prozeß unterhalten werden (61). Hammerstein (16) erwähnt ferner eine vorübergehende Follikelruhe im Ovar nach der normalen Menstruation mit daraus resultierender Verzögerung des nächsten Cyclus. Lax (63) weist darauf hin, daß gerade in diesen Fällen mit langsam oder verspätet einsetzender Follikelreifung Ovulation und Corpus-Luteum-Bildung besonders häufig ausbleiben. Unter den genannten Umständen kann es sowohl zu einer quantitativ gesteigerten als auch zeitlich verlängerten, dann jedoch meistens erniedrigten Östrogenproduktion kommen mit entsprechenden konsekutiven Auswirkungen am Endometrium, das je nach Menge und Dauer der Follikelhormonwirkung alle Übergänge von einer nur gering ausgeprägten Proliferation bis

hin zur vollständig entwickelten glandulär-cystischen Hyperplasie aufzuweisen vermag.

In letzter Zeit hat sich nämlich die Erkenntnis immer mehr durchgesetzt, daß für den Grad der Proliferation nicht nur die Quantität des einwirkenden Hormons ausschlaggebend ist, sondern vielmehr auch die Dauer seiner Einwirkung (21, 79,91,117). Von diesen beiden Faktoren wird es - neben der Empfindlichkeit des Rezeptororganes - abhängen, welche Entwicklungsstufe zwischen den beiden Extremen der niedrigen Proliferation und der stark ausgeprägten Hyperplasie verwirklicht wird. Während früher die Ansicht vertreten wurde, daß die Entstehung einer glandulär-cystischen Hyperplasie obligatorisch an eine Hyperfollikulinie gebunden sei (klassische Theorie von Schröder (103,104)), herrscht heute die Meinung vor, daß daneben auch geringe Östrogenmengen, die sogar weit unter dem physiologischen Blutspiegel liegen können, eine glandulär-cystische Hyperplasie hervorzurufen vermögen (6,21,38,65,70,79,96,106). Voraussetzung dafür ist, daß die Hormone über einen genügend langen Zeitraum einwirken und in Bezug auf die Ansprechbarkeit des Endometriums überschwellig sind (21). Jedoch müssen auch große Östrogenmengen eine bestimmte Mindestzeit einwirken können, andernfalls führen noch so hohe Dosen nicht zur Hyperplasie (21, 55). Auf diese Weise erklärt sich, daß hierbei am Vaginalepithel alle Östrogenwirkungsgrade bis hin zum Follikelhormonmangel vertreten sein können (8,38,115). Buschbeck (21), der als einer der ersten diese neue der klassischen Theorie diametral entgegengesetzte Auffassung vertrat, hat in einer ausführlichen Arbeit folgende Punkte zusammengestellt, die die Richtigkeit seiner Aussagen unterstützen:

1. Viele Frauen mit glandulär-cystischer Hyperplasie leiden unter Beschwerden, die denen bei ovariellen Ausfallserscheinungen vergleichbar sind.
2. Der Östrogengehalt von Follikelcysten und hormonal aktiven Ovarialtumoren zeigt keine besonders hohe Aktivität.
3. Bei Kristallimplantationen, die gelegentlich auch zur glandulär-cystischen Hyperplasie führen können, entsprechen die resorbierten Östrogenmengen höchstens der Hälfte

der Menge, die für die Ausbildung der vollen Proliferation des Endometriums einer Kastratin notwendig ist.

4. Die Östrogenausscheidung im Harn ist bei der glandulärcystischen Hyperplasie geringer als im normalen Cyclus.
5. Der Vaginalabstrich zeigt nicht immer hyperöstrogene Zellbilder.
6. Bei jugendlichen Hyperplasien findet sich häufig ein hypoplastisches Genitale.
7. Die Gonadotropinausscheidung im Harn ist mitunter erhöht und läßt somit nach der heute geltenden Auffassung auf eine ovarielle Unterfunktion schließen.
8. In seltenen Fällen kommt es auch nach operativer oder radiologischer Kastration und nach der Menopause zur Hyperplasie.

Rockenschaub und Kofler (96,97) bezeichnen die glandulärcystische Hyperplasie geradezu als ein Zeichen ovarieller Unterfunktion. - Als dritter wichtiger Faktor für die Entstehung dieses histologischen Bildes wird das Fehlen von Gestagenen genannt (21,80), die normalerweise einen Schutz gegen eine überhohe Proliferation bilden. Buschbeck (21) bezeichnet es noch als fraglich, ob für die Hemmung die volle Transformationsdosis notwendig ist, oder ob schon kleinere Gestagenmengen ausreichen. Auch das Fehlen von Gestagenen kann als eine Form der Unterfunktion aufgefaßt werden (21,96,97).

Erfolgt eine sekretorische Umwandlung der glandulärcystischen Hyperplasie, so ließe sich die zusätzliche Progesteronwirkung dadurch erklären, daß entweder eine Luteinisierung im persistierenden Follikel eingetreten ist (63, 79,105) - ein Vorgang, der nach Tietze (118) nur selten abläuft - oder daß während der Atresie des alten Follikels ein neuer heranreift, ovuliert und sich in ein Corpus-Luteum umwandelt, eine sogenannte "akzessorische Luteinisierung" (63). Es sei an dieser Stelle noch einmal an die diesbezüglichen Untersuchungen von Pundel (91) erinnert, der in einigen Fällen die Existenz eines funktionstüchtigen Corpus-Luteum nachweisen konnte (s. S. 13). Andererseits ist heute auch eine Progesteron-Produktion ohne Ovulation und Luteinisierung bekannt. Hoffmann (49), Hooker und Forbes (51)

sowie Zander (125) geben an, daß Follikel und Follikelcysten gelegentlich Progesteron bilden können. Rockenschaub (96) fand das Corpus-Luteum-Hormon in Follikeln ohne Sprungstelle, Busanny-Caspari und Undeutsch (19) konnten es im wachsenden und Massenbach (71) im sprungreifen Follikel nachweisen. Auch Ufer (119) erwähnt die kurz vor der Ovulation einsetzende Progesteron-Produktion in den Follikelbläschen. - V. Pallos (85) und Breipohl (15) führten exakte Untersuchungen über den Glykogengehalt hyperplastischer Schleimhäute durch und kamen zu folgenden Ergebnissen: v. Pallos konnte unter 200 Fällen nur in 16,5 % kein Glykogen nachweisen, in 51 % fand er Spuren, in 21 % mäßig viel und in 11,5 % große Mengen. Er beobachtete dabei, daß das Glykogen meist in jenen Schleimhautbezirken vorkam, die morphologisch noch die histologischen Zeichen der Proliferation aufwiesen, während es in den hyperplastischen Anteilen in geringerer Menge vertreten war. Unter ausführlicher Literaturangabe führt er die Glykogenbildung hauptsächlich auf eine örtliche Luteinisation der nicht geborstenen persistierenden Follikel zurück, ein Vorgang, der von Robert Meyer als "abortive Luteinisation" bezeichnet wird. Eine echte Corpus-Luteum-Bildung käme kaum in Betracht. Breipohl (15) hingegen fand unter 80 Fällen in 65 % kein Glykogen, in 26,25 % wenig und in 8,75 % sehr viel. Auch Moricard und Robey (75) sowie Tietze (117) fanden, daß die Glykogenmengen im allgemeinen sehr gering sind. In solchen Fällen können sie nach Férin (30) auf eine ausschließliche Östrogenwirkung zurückzuführen sein, während beim Auftreten großer Bestände nach Breipohl (15) ein Progesteroneinfluß angenommen werden muß, der auf die Anwesenheit eines Corpus-Luteum schließen ließe. Dies würde mit den Bemerkungen Novaks (19) übereinstimmen, der in einem Referat über Untersuchungen von Hisaw berichtet, daß das Follikelhormon in der Lage zu sein scheint, das Auftreten subnucleärer Vacuolen als erstem Zeichen einer Sekretion zu bewirken.

Den von einer Störung der Corpus-Luteum-Funktion ausgehenden Blutungsanomalien kann eine Gelbkörperinsuffizienz zugrundeliegen, wobei es sich entweder um eine verzögerte

Entwicklung (52), um einen vorzeitigen Abbruch (16) oder aber um eine verminderte Sekretion (4,52,80) handelt, so daß es am Endometrium nur zu einem unvollständig ausgeprägten Sekretionsstadium kommt. Daneben nennt Ober (80) eine scheinbare Corpus-Luteum-Persistenz, hinter der sich jedoch ein Ei mit Letalfaktoren verbirgt, das auf Grund seiner Gonadotropinausscheidung eine schnelle Rückbildung des Corpus-Luteum verhindert, aber nicht in der Lage ist, eine adäquate Hormonabsonderung zu unterhalten. Auch Hammerstein (16), Hinz (48) und Schröder (105) vertreten die Ansicht, daß es sich bei der sogenannten Corpus-Luteum-Persistenz meistens um einen Frühabort handelt. Rock und Hertig (45) sowie Smith, Albert und Randall (110) haben festgestellt, daß etwa 40 % aller befruchteten Eier nach 2-4 Wochen absterben, davon 15 % schon zum Zeitpunkt der erwarteten Periode. Selten werden die daraus resultierenden Blutungen als Folge der Fehlgeburt erkannt, sondern meist als dysfunktionell angesehen. Andererseits wäre eine echte Corpus-Luteum-Persistenz denkbar, die analog der Follikelpersistenz je nach Menge und Dauer der Hormonproduktion zu verschiedenen Ausbildungsstufen der Sekretionsphase führen kann bis hin zum Bild der ultramensuellen Schleimhauthypertrophie bzw. des hochfunktionierenden Endometriums (18,20,52,63,71). Lax (63) und Schröder (105) - der die Corpus-Luteum-Persistenz ohnehin anzweifelt - weisen in diesem Zusammenhang jedoch auf die individuell verschiedene Reaktionsbereitschaft des Endometriums hin, so daß schon innerhalb eines normalen Cyclus dieses Bild der Schleimhauthypertrophie gelegentlich beobachtet werden kann. Wenner (123) gibt außerdem die Überproduktion an Progesteron im Corpus-Luteum als Ursache dieses Befundes an. Zu erwähnen ist noch der Begriff der verzögerten Abstoßung, die klinisch unter dem Bild der verlängerten Regelblutung in Erscheinung tritt. Nach Lax (63) und anderen Autoren (16, 18,65,71,80) liegt eine verlangsamte Rückbildung des Corpus-Luteum zugrunde, die durch Aufstellen von Basaltemperaturkurven und Pregnandiolbestimmungen (63) objektiviert werden konnte. Dadurch wird der normalerweise mit dem Pro-

gesteronentzug einhergehende Schleimhautzerfall hintangehalten, die FSH-Ausschüttung gebremst und damit die Reifung eines neuen östrogenproduzierenden Follikels und seiner regenerativen Wirkung auf das Endometrium verzögert (65). Dabei können sich nebeneinander Bezirke von Proliferation und Sekretion zeigen (18,71).

Die Vorstellungen über das Zustandekommen der dysfunktionellen Blutungen haben in letzter Zeit eine entscheidende Wandlung erfahren. Als der den Blutungsvorgang auslösende Faktor ist heute weitgehend der absolute bzw. relative Hormonmangel anerkannt, d.h. es liegen Abbruch- bzw. Durchbruchblutungen vor (3,6,21,65,77,80,81,82,91,105). Zu Beginn oder während der Blutung sind also nie die zur Unterhaltung des jeweils entwickelten Schleimhautbildes notwendigen Hormonmengen vorhanden (82). Die Gefäße reagieren darauf sehr empfindlich (2,64), und zwar wohl im Sinne einer Permeabilitätssteigerung (105,117). Nach Ober (81) tritt kein echter Schleimhautzerfall wie bei der regulären Menstruation ein, vielmehr blutet das Endometrium langsam von der Oberfläche her ab. Die Blutung dauert nur relativ kurze Zeit, wenn es sich um einen schnellen Hormonentzug handelt (Abbruchblutung bei absolutem Hormonmangel), und entsprechend länger, wenn es zu einem allmählichen Absinken des Hormonspiegels kommt bis hin zur Dauerblutung bei gleichbleibender Hormonproduktion (Durchbruchblutung bei relativem Hormonmangel). Gelegentlich hält auch einmal eine Abbruchblutung längere Zeit an, ein Umstand, der nach Tietze (118) durch eine Verzögerung des Ingangkommens des ovariellen und damit ebenso des endometranen Cyclus zu erklären wäre auf Grund einer starken Hemmung des Hypophysenvorderlappens durch eine vorangegangene langfristige Follikelpersistenz. Als Folge dessen reift kein neuer Follikel heran, der für einen Östrogennachschub sorgt, so daß die Regeneration der endometranen Wundfläche verzögert wird, ein Vorgang, wie er in ähnlicher Weise auch für die sogenannte verzögerte Abstoßung angegeben wurde. - Bei einer Follikelatresie z.B. würde es sich um eine Abbruchblutung aus absolutem Hormonmangel handeln (gewöhnlich

beim anovulatorischen Cyclus), während bei einer Hämorrhagie innerhalb einer Follikelpersistenz eine Durchbruchblutung vorläge (häufig bei der glandulär-cystischen Hyperplasie). Der Blutungsstillstand wäre entsprechend durch absolutes (Heranreifen eines neuen Follikels) bzw. relatives (nach Abstoßung des nekrotischen Materials) Wiederansteigen des Hormonspiegels zu erklären. Zur Unterstützung der heute geltenden Ansicht von der Blutung aus Hormonmangel können die von Tietze (117) aufgeführten Beispiele aus der allgemeinen Gynäkologie herangezogen werden, bei denen es auch zu einer Blutung infolge Abfall des Hormonspiegels kommt: Blutungen nach Kastration und nach Absetzen einer Hormontherapie, Ovulationsblutungen und die Pseudomenstruation neugeborener Mädchen.

Die Zeit, die zwischen Hormonentzug und Einsetzen der Blutung vergeht, ist verschieden, je nachdem, ob es sich um einen Progesteron- oder Östrogenentzug handelt. Im ersten Fall tritt die Blutung bereits nach ca. 2 Tagen auf, im zweiten erst nach etwa 7 Tagen. Auf Progesteronentzug reagiert das Endometrium also schneller und empfindlicher (3,61).

Die Nekroseblutung, der von Wenner (123) noch eine große Rolle als Ursache der Blutung bei glandulär-cystischer Hyperplasie eingeräumt wurde, ist heute zur Erklärung des Blutungsmechanismus in den Hintergrund getreten. Sie wurde als durch eine ungenügende Ernährung der oberen Schleimhautschichten bedingt angesehen, indem die Gefäßversorgung mit der zunehmenden Proliferation nicht Schritt halten kann, und durch Zirkulationsstörungen infolge Aufeinanderstoßens gegenüberliegender Schleimhautbezirke. Durch die weitergehende Östrogenproduktion bei persistierendem Follikel wird die Schleimhaut ständig von der Basalis her aufgebaut und die Blutung so unterhalten. Im Hinblick auf die anhaltende Hormonproduktion kann die Nekroseblutung wohl dem heutigen Begriff der Durchbruchblutung gleichgesetzt werden, denn in beiden Fällen liegt ja ein relativer Hormonmangel vor.

III. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

A. Krankengut

Aus dem gynäkologischen Krankengut der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses Berlin wurden an Hand der Kartei zunächst alle Patientinnen ausgewählt, die sich in der Zeit von Januar 1960 bis Mai 1963 wegen dysfunktioneller Uterusblutungen in stationärer Behandlung befunden hatten. Es ergab sich eine Gesamtzahl von 245 Fällen. Bei näherer Durchsicht der Unterlagen stellte sich heraus, daß 134 Fälle zwangsläufig nicht zur weiteren Auswertung herangezogen werden konnten, und zwar aus folgenden der Häufigkeit nach geordneten Gründen:

1. Ein Abstrich war nicht angefertigt worden.
2. Eine Curettage war nicht vorgenommen worden.
3. Die Unterlagen waren zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht verfügbar.

Somit verblieben vorerst 111 Fälle zur vergleichenden cytologisch-histologischen Untersuchung. Die Abstriche wurden dem cytologischen Labor der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung entnommen und die histologischen Präparate freundlicherweise vom Pathologischen Institut zur Verfügung gestellt.

B. Methodik

Die verbleibenden cytologischen und histologischen Präparate wurden vor ihrer endgültigen Auswertung auf Erfüllung der folgenden Voraussetzungen geprüft:

1. Der zeitliche Abstand zwischen beiden Untersuchungen durfte maximal sieben Tage betragen.
2. Es mußte genügend Abstrich- bzw. Abrasionsmaterial vorhanden sein, um eine wirklich eindeutige Diagnosestellung zu gewährleisten.
3. Eine Zweiterkrankung, die zu Fehldeutungen Anlaß geben könnte, durfte nicht vorliegen (z.B. eine hochgradige Endometritis bzw. Colpitis oder ein Corpuspolyp, der unter Umständen schwer von einer polypösen glandulärcystischen Hyperplasie zu unterscheiden sein kann).

Bei Berücksichtigung dieser Forderungen mußten weitere 28 Fälle ausscheiden, so daß insgesamt 83 Fälle für die endgültige Auswertung zur Verfügung standen.

Zunächst wurden die Abstriche auf den Funktionszustand des Vaginalepithels hin untersucht, und zwar erfolgte eine Bestimmung der Aufbauhöhe und danach eine Einteilung in vier Ausstrichtypen (s. Abb. 1-4):

1. Hoher Aufbau
2. Mittelhoher Aufbau
3. Niedriger Aufbau
4. Atrophie

Zu diesem Zweck wurden von den zur Verfügung stehenden Beurteilungsmöglichkeiten folgende zwei, die sich nach Boschann (13) besonders gut bewährt haben, ausgewählt:

1. Einerseits wurde eine Bestimmung des Karyopyknose-Indexes durchgeführt. Dieser wurde dem Eosinophilie-Index deshalb vorgezogen, weil er im allgemeinen als der zuverlässigere anerkannt ist auf Grund seiner größeren Empfindlichkeit und geringeren Beeinflußbarkeit durch nichthormonale Faktoren, wie z.B. Austrocknung der Präparate vor der Fixierung, Entzündung und Übereinanderlagerung von Zellen (übermäßige Hämatoxylinabsorption), die zu einer Pseudo-

Abb. 1 Hoher Aufbau
Präp. No. B 18553

Abb. 2 Mittelhoher Aufbau
Präp. No. B 17740

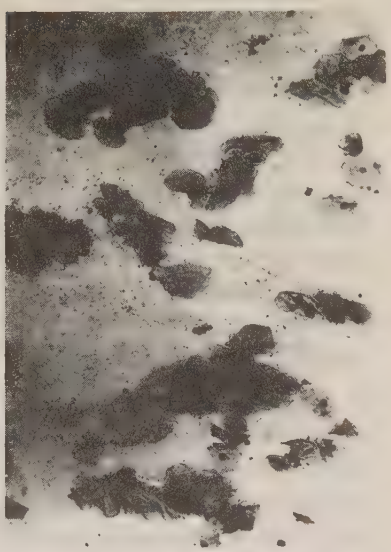


Abb. 3 Niedriger Aufbau
Präp. No. B 3677

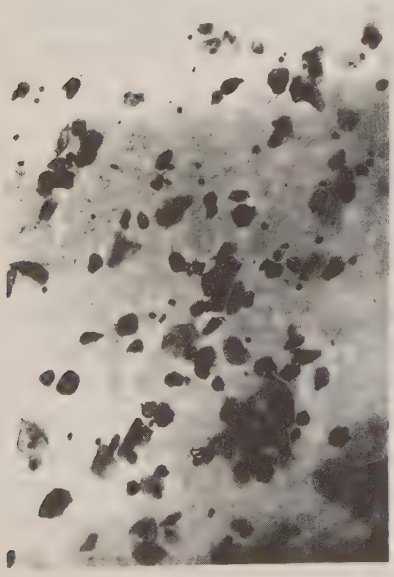


Abb. 4 Atrophie
Präp. No. B 8599

Eosinophilie führen können (4,13,32,55,79,98,101,111). Zur Objektivierung der Befunde wurde bei der Bestimmung des Karyopyknose-Indexes das Phasenkontrastmikroskop benutzt (13,92,98). Diese Methode erlaubt eine sicherere Trennung der pyknotischen von den bläschenförmigen und insbesondere von den präpyknotischen Kernen, da nur erstere bei der Phasenkontrastmikroskopie rot aufleuchten, während letztere ihre blaue Farbe beibehalten. In jedem Präparat wurden in drei verschiedenen möglichst weit voneinander entfernt liegenden Feldern je 200 Zellen - also insgesamt 600 - ausgezählt und daraus der Karyopyknose-Index ermittelt. Nur in drei Fällen war eine Beschränkung auf zwei Felder - also 400 Zellen - notwendig, da nicht genügend Material zur Auszählung vorhanden war.

2. Andererseits wurde eine Auswertung nach dem Allgemeineindruck des Zellbildes vorgenommen. Die Methode wurde im Rahmen dieser Arbeit in der von Schmitt speziell für wissenschaftliche Zwecke angegebenen Modifikation angewandt, die eine Gradeinteilung für die funktionelle Cytodiagnostik aufstellt. Das Wesentliche dieser Methode ist aus der dem Originalartikel entnommenen schematischen Zeichnung (s. Abb. 5) zu erkennen, die näheren Einzelheiten sind bei Schmitt (101) nachzulesen. Es wurde folgende Zuordnung der verschiedenen Schmitt'schen Grade zu den vier bereits genannten Ausstrichtypen vorgenommen:

	Aufbauhöhe	Schmitt'sche Grade
1.	Hoher Aufbau	4, 4-3, 3-4
2.	Mittelhoher Aufbau	3, 3-2, 2-3
3.	Niedriger Aufbau	2, 2-1
4.	Atrophie	1-2, 1

So richtete sich die Verteilung der cytologischen Präparate auf die verschiedenen Aufbauhöhen in der oben angegebenen Art nach der Schmitt'schen Gradbestimmung als der umfassenderen der zwei angewandten Methoden, in der der Karyopyknose-Index ohnehin enthalten ist (die Oberflächenzellen entsprechen ja denen mit pyknotischem Kern). Bei dieser Gradeinteilung wird im übrigen nicht nur das zahlenmäßige

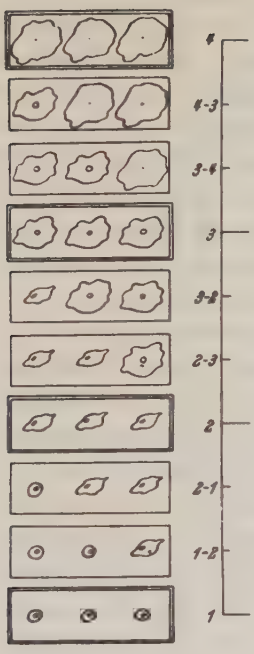
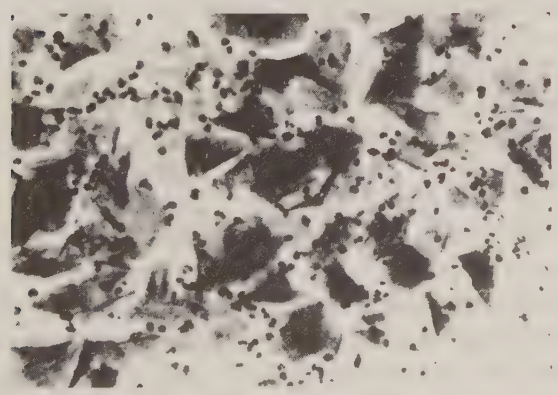


Abb. 5 Gradeinteilung nach Schmitt

	Neue Nomenklatur	Alte Nomenklatur
4 -	Oberflächenzellen	"obere" Oberflächenzone
3 -	Große Intermediärzellen (höherer Schichten)	"untere" Oberflächenzone
2 -	Kleine Intermediärzellen (tieferer Schichten)	Intermediärzone
1 -	Parabasalzellen	Parabasalzone

Abb. 6 Grad 3 nach Schmitt



Die Abbildung ist dem Originalartikel entnommen.

Verhältnis der einzelnen Zelltypen zueinander erfaßt, wie es der Abb. 5 nach den Anschein hat, sondern auch das Aussehen der einzelnen Zelle (ausgebreitet oder gefaltet), die Lagebeziehungen der Zellen zueinander (einzeln oder geballt) sowie die Sauberkeit des Ausstriches werden berücksichtigt. So wird z.B. nicht nur ein Abstrich mit überwiegender Anzahl von großen Intermediärzellen als Grad 3 eingestuft, sondern auch ein Befund, wie ihn Abb. 6 darstellt. Dabei überwiegen zwar die Zellen mit pyknotischem Kern, sie sind jedoch gefältelt und liegen in Gruppen. Außerdem finden sich reichlich Leucocyten und der Untergrund wirkt "schmutzig" (Pundel). Der Gesamteindruck war also für die Zuordnung entscheidend, so daß der nächst höhere Grad nicht gewählt wurde. - Darüberhinaus sind auch die Mischtypen in der Einteilung miteingeschlossen, indem im entsprechenden Fall nicht nur das Verhältnis zweier Zellarten zueinander beurteilt wird, sondern, soweit nicht nur in verschwindender Menge vorhanden, ebenso mehrerer Schichten. Beispielsweise würde bei einer etwa gleichen Anzahl von Oberflächen-, großen und kleinen Intermediärzellen die Stufe 3 als Mittelwert gewählt. - Gelegentlich kann es unter den genannten Umständen zu einer scheinbaren Diskrepanz zum dazugehörigen Karyopyknose-Index kommen, wie später aus Tab. 3 zu ersehen sein wird. Einmal kann er höher sein, als der Schmitt'schen Gradeinteilung entspricht, z.B. Fall 4: Grad 3-4, KPI 79%. Hierfür trifft dann die Erläuterung zu Abb. 6 zu. Andererseits kann er in der Schmitt'schen Gradeinteilung völlig untergehen, wie z.B. in Fall 35: Grad 3, KPI 38%. Die Erklärung ergibt sich dabei aus dem über die Einordnung der Mischtypen Gesagten. Aus solchen Situationen kann dann auch einmal - wie im letzten Beispiel - eine andere Einordnung in die Aufbauhöhen resultieren, als man es nach dem Karyopyknose-Index erwartet hätte. Diese Verschiebung ist ebenso in umgekehrter Richtung möglich, z.B. Fall 39: Grad 3-4, KPI 19%, bei dem man auf Grund des Indexes allein wohl an eine niedrigere Aufbauhöhe gedacht hätte. - Die Schmitt'sche Methode kann auch geringere Reaktionen des Vaginalepithels, wie sie Grad 2 und 2-1 entsprechen, besser erfassen, als es

mit den Indices möglich wäre.

Bei der cytologischen Auswertung wurde bewußt auf eine Zuordnung der Abstrichbilder zu einer bestimmten Cyclusphase bzw. anderen in Frage kommenden spezifischen hormonal bedingten Zustandsbildern wie den verschiedenen Mischtypen und der sogenannten androgenen Proliferation der Menopause verzichtet. Folgende Gesichtspunkte waren dabei ausschlaggebend:

1. Eine Phaseneinteilung kann bei einmaliger Abstrichentnahme bekanntlich schon innerhalb eines normalen cyclischen Funktionsablaufs und bei genau bekannter Blutungsanamnese Schwierigkeiten bereiten. In dieser Arbeit handelt es sich zudem um pathologische hormonale Situationen mit größtenteils acyclischen Blutungen und anamnestischen Angaben in den Krankengeschichten, die für eine sinnvolle Verwertung in diesem Zusammenhang meist nicht exakt genug sind.

2. Die Mehrzahl der Patientinnen befand sich zum Zeitpunkt der Untersuchung bereits im Klimakterium oder in der Postmenopause und wies somit ohnehin kein cyclisches Geschehen mehr auf, zumindest kein echtes, wenn man den gelegentlich vorkommenden monophasischen Cyclus in die Betrachtung miteinbezieht. Die sich ergebenden Mischbilder sind ohne Abstrichserien besonders schwer von den im Cyclus auftretenden Typen zu unterscheiden.

3. Durch Störungen der hormonalen Situation mit folglichen Änderungen des pH-Wertes und der Bakterienflora sowie durch technische Mängel können die für die Erfassung eines spezifischen Abstrichbildes wichtigen Kriterien der Zellformierung stark beeinträchtigt und somit scheinbar hormonal bedingte Fältelungen und Ballungen vorgetäuscht werden.

4. Die Abstriche wurden fast ausschließlich während der Blutung entnommen, wodurch die Diagnose ebenfalls erschwert wird.

Die histologischen Präparate wurden in drei Haupt- und jeweils drei bzw. vier Untergruppen eingeteilt (s. Abb. 7-17) :

1. Proliferation
   a. Niedrige Proliferation
   b. Mittlere Proliferation
   c. Hohe Proliferation

2. Glandulär-cystische Hyperplasie
   a. Niedrigen Grades
   b. Mittleren Grades
   c. Hohen Grades
   d. Sekretorische Umwandlung

3. Sekretion
   a. Beginnende Sekretion
   b. Mittlere Sekretion
   c. Vollständig ausgebildete Sekretion

Eine Berücksichtigung der klinischen Begriffe der Poly- und Oligomenorrhoe bzw. Hyper- und Hypomenorrhoe erübrigte sich, da erstens deren Ursachen durchaus nicht immer dysfunktioneller Natur sind und zweitens sich keine auch nur annähernd sicheren Korrelationen zwischen einem klinischen Blutungstyp und einem bestimmten histologischen oder cytologischen Befund nachweisen lassen, sondern vielmehr jedes pathologisch-anatomische Zustandsbild zu den verschiedensten klinischen Blutungserscheinungen führen kann (21, 24,35,63,71,72,82,96,111).

Bezüglich der cytologischen und histologischen Grundlagen für die Beurteilung der Präparate sei auf die einschlägige Literatur verwiesen (13,53,61,63,111,123,126, 127).

Abb. 7 Niedrige Proliferation
Präp. No. 668,63

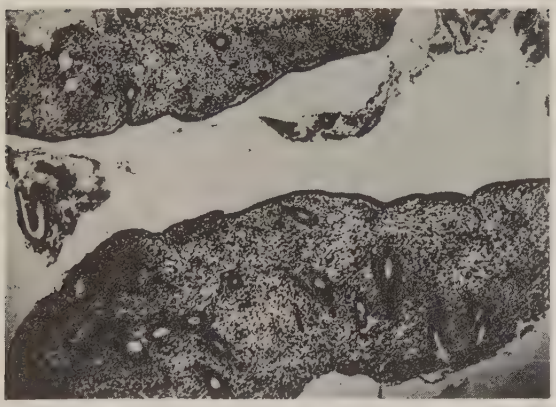
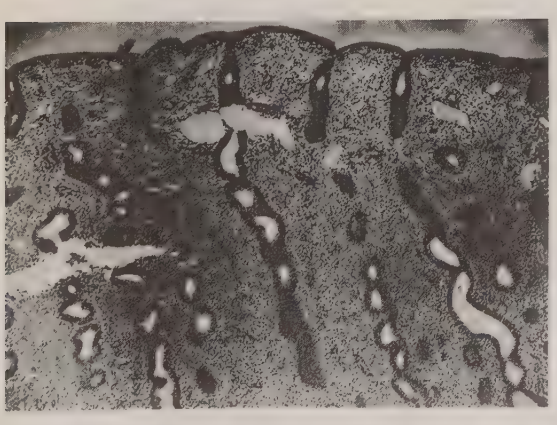


Abb. 8 Hohe Proliferation
Präp. No. 4049,60



Eine Darstellung der mittleren Proliferation mußte unterbleiben, da die Aufnahmen der cytologischen und histologischen Gruppen von den eigenen Fällen angefertigt wurden und die beiden von der mittleren Proliferation zur Verfügung stehenden Präparate aus technischen Gründen zum Fotografieren ungeeignet waren.

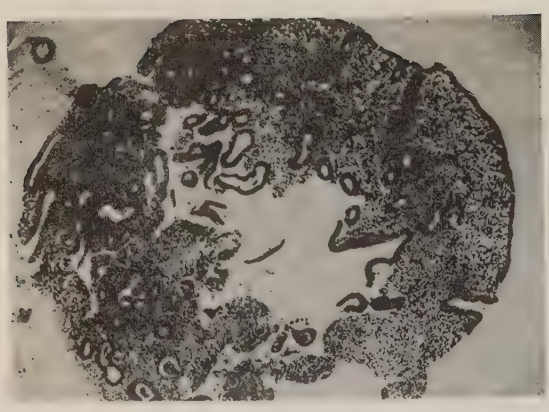


Abb. 9
Glandulär-cystische Hyperplasie
Niedriger Grad
Präp. No. 3052,62

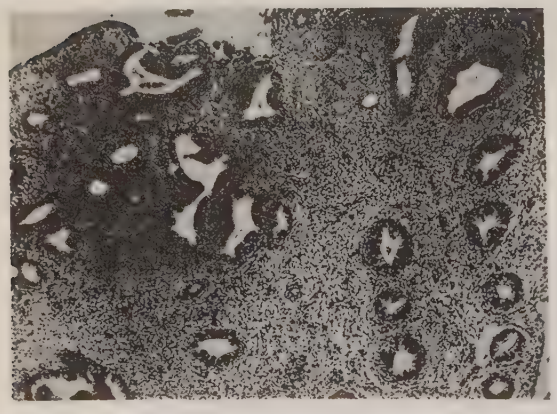


Abb. 10
Glandulär-cystische Hyperplasie
Mittlerer Grad
Präp. No. 1726,63

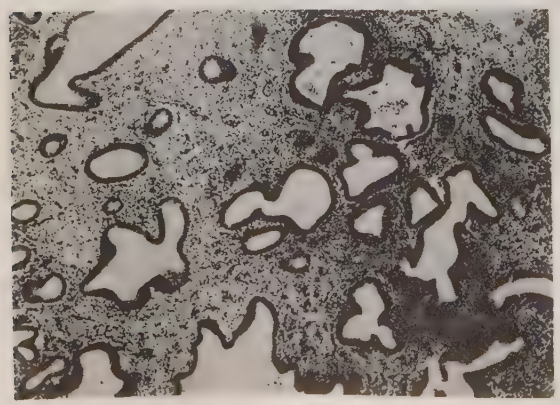
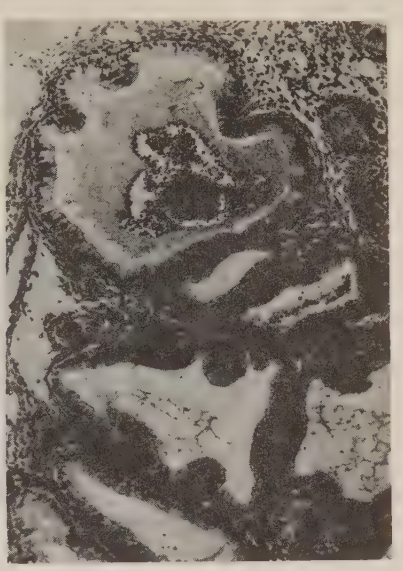


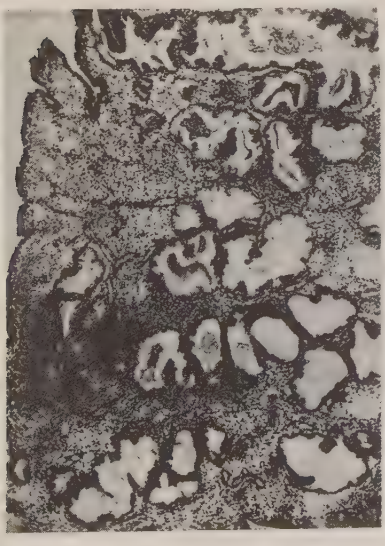
Abb. 11
Glandulär-cystische Hyperplasie
Hoher Grad
Präp. No. 2367,61

Abb. 12 u. 13 Glandulär-cystische Hyperplasie. Sekretorische Umwandlung. Präp. No. 5373,62



Im Vergleich dazu:

Abb. 14 u. 15 Vollständig ausgebildete Sekretion. Präp. No. 3133,62



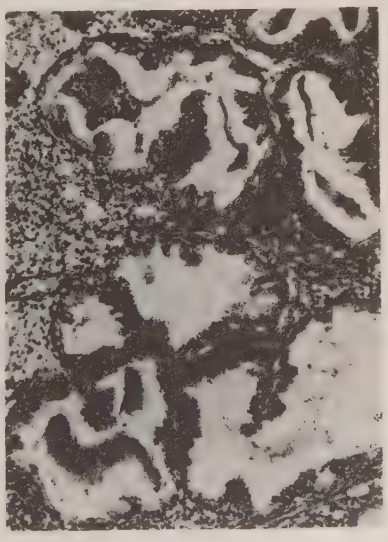


Abb. 13 u. 15 stellen jeweils Ausschnittvergrößerungen aus Abb. 12 u. 14 dar.

Abb. 16 Beginnende Sekretion
Präp. No. 967,60

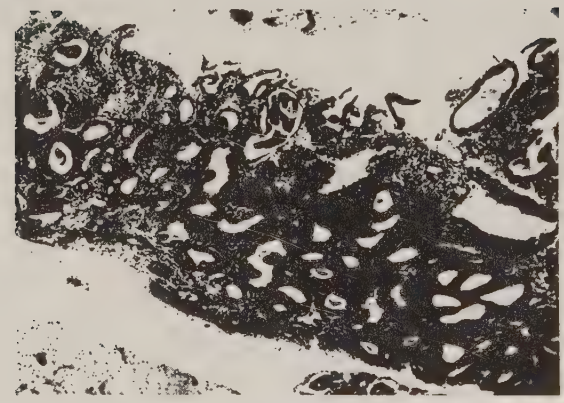
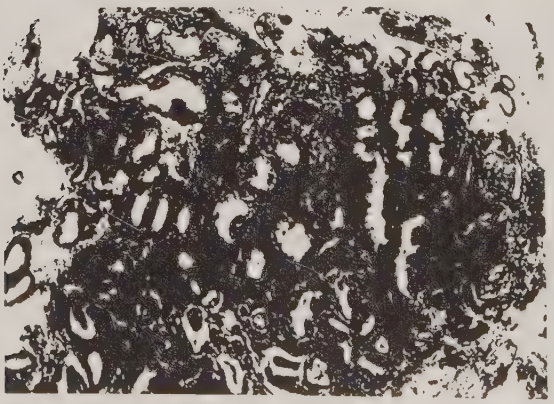


Abb. 17 Mittlere Sekretion
Präp. No. 4166,62



C. Ergebnisse, Auswertung und Diskussion

Die erhobenen cytologischen und histologischen Befunde der 83 untersuchten Fälle sowie die bei der Auswertung zu berücksichtigenden Angaben über zeitlichen Abstand zwischen Abstrichentnahme und Abrasio, eventuell vorausgegangene Hormonapplikation und Alter der Patientin wurden zunächst in einer tabellarischen Übersicht zusammengestellt (s. Tab. 1).

Die Fälle wurden dann einerseits nach cytologischen, andererseits nach histologischen Gesichtspunkten gemäß der jeweiligen in Teil III.B. (Methodik) genannten Gliederung geordnet.

Dabei verteilten sich die cytologischen Befunde wie folgt auf die vier verschiedenen Ausstrichtypen. In Tab. 2 werden die Fälle summarisch und prozentual erfaßt, während sie in Tab. 3 einzeln unter Angabe der dazugehörigen Werte der Gradeinteilung nach Schmitt und der Karyopyknose-Indices aufgeführt werden.

Gliederung nach cytologischen Befunden

Tab. 2 Gesamtdarstellung

Cytolog. Befund (Aufbauhöhe)	Fallzahl	Prozentuale Verteilung
HA	30	36,2%
MA	49	59,0%
NA	3	3,6%
A	1	1,2%
Gesamtwerte	83	100,0%

Bezüglich der Abkürzungen sei für alle Tabellen und Abbildungen auf die Zeichenerklärung zu Tab. 1 hingewiesen.

Tab. 3 Einzeldarstellung

AH	Lfd. No.	S	KPI
HA	4	3-4	79
	5	3-4	31
	9	3-4	38
	13	3-4	45
	14	4-3	57
	16	3-4	22
	21	3-4	31
	25	3-4	40
	29	3-4	56
	30	3-4	25
	31	3-4	46
	33	3-4	48
	34	4-3	52
	39	3-4	19
	41	3-4	32
	42	4-3	62
	47	3-4	46
	54	4-3	74
	55	3-4	44
	59	4-3	55
	62	3-4	59
	63	3-4	53
	64	3-4	39
	65	3-4	28
	66	3-4	69
	67	3-4	29
	74	3-4	30
	76	3-4	53
	80	3-4	28
	81	4-3	88
MA	1	3	11
	2	3	19
	3	2-3	9
	6	3	8
	7	3-2	8*
	8	3	26*
	10	2-3	3
	11	2-3	11
	12	2-3	5
	15	3	38
	18	3	12
	19	3-2	0

AH	Lfd. No.	S	KPI
MA	22	3-2	4
	23	3	23
	24	3	28
	26	3	24
	27	3-2	8
	32	3-2	0
	35	3	38
	36	3-2	2
	37	2-3	1
	38	3-2	20*
	40	3	19
	43	3	6
	44	3-2	0
	45	3-2	15
	46	3	27
	48	3-2	14
	49	3	11
	50	3	14
	51	3	17
	52	3	23
	53	3-2	12
	56	3-2	22
	57	3	39
	58	3	19
	60	3	18
	68	3-2	0
	69	3	32
	70	3	23
	71	3	37
	72	3-2	11
	73	3	13
	75	3-2	5
	77	3	39
	78	3	34
	79	3	5
	82	3-2	4
	83	3	20
NA	17	2-1	5
	20	2-1	3
	61	2	0
A	28	1-2	0

Tab. 1 Übersicht aller untersuchten Fälle

Lfd. No.	Name	Alter	Cytologie				Histologie		Zt.	Hormonapplikation		
			Präp.No.	AH	S	KPI	Präp.No.	D	C-H	+/e	Zt.Pkt.	A+M
1	Be.,Elisabeth	48	B 2527/60	MA	3	11	2071/60	GlcH-HG	2	+	v. 4 Wo	?
2	Be.,Margot	24	B 1857/60	MA	3	19	921/60	GlcH-HG	2	e	-	-
3	Da.,Gertrud	38	B 1818/60	MA	2-3	9	907/60	S-MS	6	?	?	?
4	Di.,Edith	39	B 4885/60	HA	3-4	79	4317/60	S-BS	0	e	-	-
5	En.,Anna	41	B 2576/60	HA	3-4	31	2157/60	P-NP	2	?	?	?
6	Er.,Elisabeth	51	B 4693/60	MA	3	8	4047/60	GlcH-MG	4*	?	?	?
7	Ha.,Herta	48	B 5179/61	MA	3-2	8*	4541/60	GlcH-NG	4*	e	-	-
8	He.,Ella	47	B 2230/60	MA	3	26*	1710/60	GlcH-HG	5	?	?	?
9	He.,Ilka	58	B 1301/60	HA	3-4	38	198/60	GlcH-MG	5	?	?	?
10	He.,Irmgard	50	B 1615/60	MA	2-3	3	647/60	GlcH-NG	5	+	?	?
11	Jä.,Herta	49	B 5116/60	MA	2-3	11	4542/60	GlcH-HG	0	e	-	-
12	Ja.,Rosalie	40	B 2480/60	MA	2-3	5	1984/60	S-BS	3	?	?	?
13	Kö.,Minna	51	B 1867/60	HA	3-4	45	906/60	S-BS	4	e	-	-
14	Ma.,Karin	20	B 5013/60	HA	4-3	57	4455/60	S-BS	1	e	-	-
15	No.,Martha	43	B 1652/60	MA	3	38	662/60	S-BS	2	e	-	-
16	Pa.,Ursula	38	B 1579/60	HA	3-4	22	554/60	GlcH-MG	2	e	-	-
17	Ri.,Gerda	55	B 2287/60	NA	2-1	5	1792/60	S-BS	4	e	-	-
18	Sc.,Gertrud	56	B 3034/60	MA	3	12	2569/60	GlcH-MG	1	e	-	-
19	St.,Erna	50	B 1545/60	MA	3-2	0	503/60	S-MS	3	?	?	?
20	St.,Ella	64	B 3677/60	NA	2-1	3	3381/60	S-BS	1	e	-	-
21	St.,Christa	20	B 1910/60	HA	3-4	31	967/60	S-BS	0	?	?	?
22	Te.,Margarita	41	B 2763/60	MA	3-2	4	2321/60	GlcH-MG	2	+	v. 2 Mo	?

23	We.,Käthe	41	B 4780/60	MA	3	23	4233/60	GlcH-MG	2	e	-	-
24	We.,Martha	46	B 4899/60	MA	3	28	4325/60	GlcH-NG	0	e	-	-
25	Zi.,Erna	34	B 4694/60	HA	3-4	40	4049/60	P-HP	4*	?	?	?
26	An.,Erna	49	B 7897/61	MA	3	24	1761/61	P-HP	5	+	s. 2 Wo	?
27	Ba.,Wally	64	B11282/61	MA	3-2	8	3726/61	GlcH-MG	2	e	-	-
28	Bo.,Martha	48	B 8509/61	A	1-2	0	2095/61	GlcH-HG	0	e	-	-
29	Fr.,Frieda	46	B 7988/61	HA	3-4	56	1757/61	GlcH-NG	2	e	-	-
30	Ge.,Anna	49	B 5734/61	HA	3-4	25	436/61	GlcH-NG	2	e	-	-
31	Gr.,Lieselotte	45	B 6358/61	HA	3-4	46	762/61	GlcH-MG	0	+	v. 2 Wo	1 I.Ps
32	Kl.,Irma	45	B 9122/61	MA	3-2	0	2416/61	GlcH-HG	1	e	-	-
33	Kn.,Charlotte	54	B 5169/61	HA	3-4	48	33/61	GlcH-NG	2	e	-	-
34	Kö.,Gisela	25	B12862/61	HA	4-3	52	4518/61	S-MS	1	+	?	?
35	Kö.,Hildegard	46	B 9434/61	MA	3	38	2601/61	GlcH-MG	4	?	?	?
36	La.,Wally	41	B11021/61	MA	3-2	2	3781/61	P-HP	3	e	-	-
37	Lo.,Margarete	49	B 6054/61	MA	2-3	1	620/61	GlcH-HG	1	e	-	-
38	Os.,Anna	48	B 9980/61	MA	3-2	20*	2971/61	GlcH-HG	2	e	-	-
39	Re.,Gertrud	50	B 9082/61	HA	3-4	19	2417/61	GlcH-HG	2	e	-	-
40	Ro.,Gerda	44	B10821/61	MA	3	19	3500/61	S-MS	4	e	-	-
41	Ro.,Ursula	40	B 8678/61	HA	3-4	32	2203/61	S-MS	2	+	?	1 I.Ps
42	Sa.,Hildegard	41	B 8987/61	HA	4-3	62	2367/61	GlcH-HG	2	+	s. 9 Mo	T
43	Sc.,Lieselotte	42	B12163/61	MA	3	6	4111/61	S-BS	3	+	v. 1 Wo	?
44	Sc.,Erika	47	B 7277/61	MA	3-2	0	1433/61	GlcH-NG	3	e	-	-
45	Sc.,Gertrud	49	B 8510/61	MA	3-2	15	2092/61	GlcH-NG	4	+	v.2-3Wo	30 Tb Pl
46	Si.,Ilse	46	B12147/61	MA	3	27	4157/61	GlcH-SU	2	e	-	-

47	Wo.,Emmy	48	B 13127/61	HA	3-4	46	4667/61	S-BS	0	+	?	?
48	Be.,Minna	66	B 22158/62	MA	3-2	14	5032/62	GlcH-HG	1	e	-	-
49	Bu.,Edith	55	B 16259/62	MA	3	11	1879/62	GlcH-MG	7	e	-	-
50	Ec.,Hildegard	46	B 15773/62	MA	3	14	1453/62	GlcH-MG	3	+	?	?
51	Fr.,Elfriede	28	B 20296/62	MA	3	17	4166/62	S-MS	2	e	-	-
52	Go.,Margot	37	B 22727/62	MA	3	23	5334/62	GlcH-SU	1	e	-	-
53	He.,Ruth	43	B 20051/62	MA	3-2	12	3999/62	P-MP	1	e	-	-
54	Hi.,Johanna	52	B 17810/62	HA	4-3	74	2620/62	GlcH-MG	3	e	-	-
55	Ho.,Frieda	44	B 18808/62	HA	3-4	44	3133/62	S-VS	1	e	-	-
56	Ke.,Johanna	76	B 17691/62	MA	3-2	22	2574/62	GlcH-SU	4	e	-	-
57	Kl.,Elfriede	52	B 14200/62	MA	3	39	555/62	GlcH-NG	2	?	?	?
58	Ko.,Herta	47	B 14587/62	MA	3	19	754/62	GlcH-MG	2	e	-	-
59	Ko.,Frieda	49	B 14987/62	HA	4-3	55	1003/62	GlcH-HG	2	+	v. 1 Tg.	?
60	Kr.,Helene	50	B 17875/62	MA	3	18	2639/62	GlcH-NG	5	e	-	-
61	Le.,Elfrieda	55	B 15883/62	NA	2	0	1514/62	GlcH-MG	1	e	-	-
62	Lu.,Elfriede	52	B 18553/62	HA	3-4	59	3052/62	GlcH-NG	7	e	-	-
63	Me.,Hilda	50	B 18361/62	HA	3-4	53	2858/62	GlcH-SU	1	+	?	?
64	Mi.,Helga	41	B 17180/62	HA	3-4	39	2297/62	GlcH-SU	4	?	?	?
65	Or.,Dorothea	46	B 15840/62	HA	3-4	28	1505/62	GlcH-MG	2	e	-	-
66	Pa.,Käthe	49	B 21350/62	HA	3-4	69	4649/62	GlcH-HG	1	e	-	-
67	Po.,Anneliese	39	B 21920/62	HA	3-4	29	4880/62	S-MS	2	e	-	-
68	Re.,Elsa	67	B 15638/62	MA	3-2	0	1350/62	GlcH-HG	3	e	-	-
69	Ri.,Gerda	36	B 21624/62	MA	3	32	4803/62	P-NP	3	e	-	-
70	Sc.,Ursula	58	B 22763/62	MA	3	23	5373/62	GlcH-SU	3	e	-	-
71	Sc.,Hildegard	41	B 20740/62	MA	3	37	4408/62	GlcH-MG	4	+	?	?

72	Sc.,Elisabeth	52	B 17740/62	MA	3-2	11	2532/62	GlcH-SU	0	⊖	-	-
73	Tr.,Lucie	49	B 21020/62	MA	3	13	4425/62	S-BS	2*	?	?	?
74	Wa.,Hedwig	45	B 15845/62	HA	3-4	30	1565/62	S-BS	6	⊖	-	-
75	Za.,Margarete	53	B 14332/62	MA	3-2	5	652/62	GlcH-MG	5	⊖	-	-
76	Zi.,Anna	51	B 20163/62	HA	3-4	53	4047/62	S-MS	0	⊖	-	-
77	De.,Herta	47	B 25566/63	MA	3	39	1471/63	GlcH-NG	5	+	?	?
78	Dr.,Johanna	66	B 23009/63	MA	3	34	105/63	GlcH-MG	1	⊖	-	-
79	Dr.,Elisabeth	50	B 26340/63	MA	3	5	1726/63	GlcH-MG	3	+	?	?
80	Go.,Margarete	51	B 24063/63	HA	3-4	28	668/63	P-MP	1	⊖	-	-
81	Hi.,Gerda	42	B 26264/63	HA	4-3	88	1661/63	GlcH-HG	1	⊖	-	-
82	Ku.,Marie	41	B 27309/63	MA	3-2	4	2140/63	GlcH-HG	1	⊖	-	-
83	Me.,Margarete	49	B 23278/63	MA	3	20	271/63	GlcH-SU	2	?	?	?

Zeichenerklärung:

Cytologie:

AH - Aufbauhöhe
HA-Hoher Aufbau
MA-Mittelhoher Aufbau
NA-Niedriger Aufbau
S - Gradeinteilung nach Schmitt
KPI- Karyopyknose-Index
*kennzeichnet Präparate,bei denen aus Materialmangel nur 400 Zellen ausgezählt wurden

Histologie:

D - Diagnose
P - Proliferation
NP-Niedrige P.
MP-Mittlere P.
HP-Hohe P.
GlcH- Glandulär-cystische Hyperplasie
NG-Niedrigen Grades
MG-Mittleren Grades
HG-Hohen Grades
SU-Sekretorische Umwandlung
S - Sekretion
BS-Beginnende S.
MS-Mittlere S.
VS-Vollständig ausgebildete S.

Zt.C-H: zeitlicher Abstand zwischen Abstrich+Abrasio.
*-Fälle,bei denen Abstrich nach Abrasio entnommen wurde (übl.Reihenf. umgekehrt).
Ad Hormonapplikation:
?-im Krankenblatt keine Angabe zu dieser Frage
Zt.Pkt.-bezogen auf Tag der Abstrichentnahme
v.-vor, s.-seit
A+M- Art + Menge
I.- Injektion
Ps- Primosiston
Pl- Primolut-N
T - Testoviron

In den meisten Fällen fand sich demnach eine mittlere Aufbauhöhe, und zwar bei 49 von 83 (59,0%). 30 Abstriche (36,2%) zeigten einen hohen Aufbau. Dagegen war die Anzahl der Präparate mit niedrigem Aufbau (3 Fälle bzw. 3,6%) und mit Atrophie (1 Fall bzw. 1,2%) bemerkenswert klein.

Es sei schon an dieser Stelle auf die große Schwankungsbreite der Karyopyknose-Indices hingewiesen, die bei den ersten beiden cytologischen Gruppen auffällt (s. Tab. 3). Innerhalb des hohen Aufbaues liegen die oberen und unteren Extremwerte bei 88 % bzw. 19 %, innerhalb des mittleren Aufbaues bei 39 % bzw. 0 %. Auf diese Beobachtung wird später noch näher eingegangen.

Die Aufgliederung der histologischen Befunde in die verschiedenen Haupt- und Untergruppen ergab die aus Tab. 4 ersichtliche Verteilung.

Tab. 4 Gliederung nach histologischen Befunden

Hauptgruppen	Untergruppen												Gesamtfallzahl	Prozentzahl
P →	HP			MP			NP							
	a	b	c	a	b	c	a	b	c					
	3	3,6%	42,8%	2	2,4%	28,6%	2	2,4%	28,6%				7	8,4%
GlcH →	HG			MG			NG			SU				
	a	b	c	a	b	c	a	b	c					
	16	19,3%	29,1%	19	22,9%	34,6%	12	14,5%	21,8%	8	9,6%	14,5%	55	66,3%
S →	BS			MS			VS							
	a	b	c	a	b	c	a	b	c					
	12	14,5%	57,1%	8	9,6%	38,1%	1	1,2%	4,8%				21	25,3%
												Gesamtwerte	83	100,0%

a = Fallzahl b = Rel.% c = Abs.%

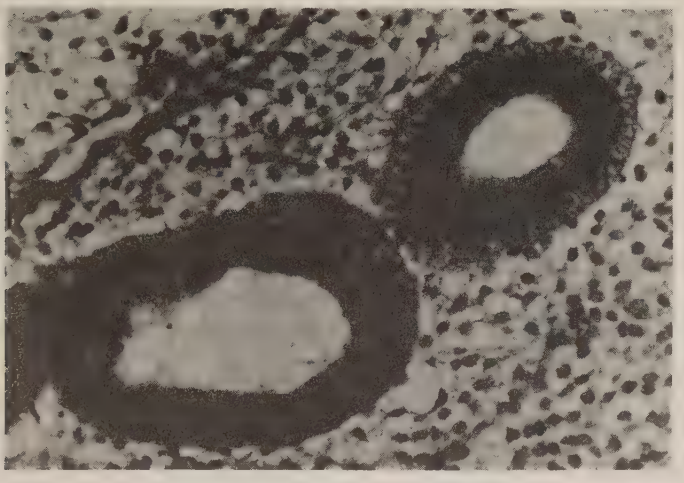
Wie zu erwarten war, nehmen die Patientinnen, bei denen eine glandulär-cystische Hyperplasie das histologische Sub-

strat der dysfunktionellen Blutung darstellt, den breitesten Raum ein, und zwar fand sich dieses pathologisch-anatomische Bild in 55 von 83 Fällen (66,3%). Davon zeigten 19 (22,9 rel.%) eine glandulär-cystische Hyperplasie mittleren Grades, 16 (19,3 rel.%) eine hohen und 12 (14,5 rel.%) eine niedrigen Grades sowie 8 (9,6 rel.%) eine sekretorische Umwandlung. Für den letzten Wert - in absoluten Prozenten ausgedrückt 14,5 % entsprechend - seien im Vergleich die Ergebnisse anderer Autoren zitiert. Falconer (29) fand bei seinen Untersuchungen in etwa 23 %, Robey (95) in 26 % und Pundel (91) in 29 %, Hess (46) dagegen nur in 7,2 % eine sekretorische Umwandlung. Auch Schröder (105) gibt an, nur ausnahmsweise Zeichen der Sekretion gefunden zu haben. - Es ist interessant, daß sich außer den genannten 8 Fällen mit eindeutiger sekretorischer Umwandlung in den meisten anderen Präparaten dieser Gruppe ebenfalls Zeichen einer Sekretion beobachten ließen, die hauptsächlich im mehr oder weniger ausgeprägten Auftreten subnucleärer Sekretvacuolen bestanden, für die Diagnose einer echten sekretorischen Umwandlung jedoch noch zu diskret waren (s. Abb. 18 u. 19). Von den 47 zu den anderen Untergruppen (2 a-c) gehörigen Fällen boten 33, das sind 39,7 rel.% bzw. 70,2 abs.%, diese Zeichen einer angedeuteten Sekretion. Das Phänomen würde mit der von verschiedenen Autoren (s. S. 23 u. 24) vertretenen Ansicht übereinstimmen, daß auch ohne Follikelsprung schon ein gewisser Progesteroneffekt mit entsprechender Auswirkung am Endometrium vorkommen kann, bzw. minimale derartige Veränderungen sogar unter alleiniger Östrogenwirkung entstehen können.

In den übrigen Fällen lag kein pathologischer histologischer Befund vor, vielmehr handelte es sich um Funktionszustände des Endometriums, wie sie in den verschiedenen Cyclusphasen auftreten, also um regelrechte Schleimhautbilder mit mehr oder weniger weit fortgeschrittenen Graden der Proliferation (7 Fälle bzw. 8,4 %) und Sekretion (21 Fälle bzw. 25,3 %). Im ersten Fall lag eine etwa gleichmäßige Verteilung auf die hohe (3 Fälle bzw. 3,6 rel.%), mittlere (2 Fälle bzw. 2,4 rel.%) und niedrige (2 Fälle bzw. 2,4 rel.%) Proliferation vor. Im zweiten Fall stehen die Präparate mit

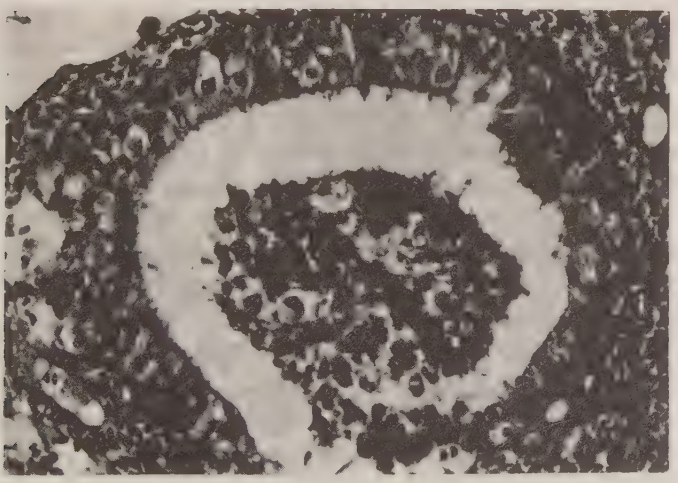
Erste Zeichen einer sekretorischen Umwandlung in Drüsen bei glandulär-cystischer Hyperplasie

Abb. 18 Präp. No. 1350,62



In dem Drüsenquerschnitt rechts oben kommen die subnucleären Sekretvacuolen besonders gut zur Darstellung.

Abb. 19 Präp. No. 2416,61



Hier sind die Sekretvacuolen teilweise schon zum Lumen hin vorgerückt bzw. durchgebrochen.

beginnender und mittlerer Sekretion (12 Fälle bzw.14,5 rel.% und 8 Fälle bzw. 9,6 rel.%) deutlich im Vordergrund; das Bild der vollständigen Sekretion fand sich nur einmal (1,2 rel.%).

Insgesamt zeigten somit 33,7 % der Fälle ein histologisches Substrat, das eigentlich keinen Anlaß zu einer pathologischen Blutung geben sollte, wobei wohl abnorme endogene hormonale Verschiebungen zu ihrem Auftreten geführt haben. Stoll und Ledermair (115) fanden in ihrer Arbeit 19 % regelrechte Schleimhautbilder. Wenner (123) nimmt entsprechend auch eine Unterteilung der dysfunktionellen Uterusblutungen in solche mit abnormem bzw. regelrechtem Endometrium vor. Nach Bonime (10) ist die Reaktion des Endometriums in anderen als normalen Verhältnissen unvorhersehbar, und eine Blutung kann folglich aus jedem Entwicklungsstadium heraus auftreten.

In Bezug auf die prozentuale Verteilung der drei Schleimhauttypen sei darauf hingewiesen, daß sie im Rahmen dieser Arbeit nicht repräsentativ sein kann auf Grund der von der vorliegenden Histologie unabhängigen Faktoren, die zum Ausschluß vieler Präparate aus der Ausgangszahl der Fälle führten (s. S. 28 u. 29). Dennoch ist die Abweichung von den von Ober (80) angegebenen Werten (80-90 % Follikel- und 10-20 % Corpus-Luteum-Störungen) nicht allzu groß. Das Verhältnis beträgt hier 74,7 : 25,3 %. Bei Kowalski (58) findet sich eine Abweisung in umgekehrter Richtung: bei ihm lag unter 285 Fällen mit dysfunktionellen Blutungen 269 mal eine glandulär-cystische Hyperplasie vor, also in 94,4 %.

Eine Gegenüberstellung der cytologischen und histologischen Befunde bringt Tab. 5.

Lassen sich nun bei dieser Gegenüberstellung bestimmte gesetzmäßige Beziehungen zwischen dem Funktionszustand des Vaginalepithels und dem des Endometriums feststellen? Die Frage ist zunächst dahingehend zu beantworten, daß nach den in Tab. 5 vorliegenden Ergebnissen keinem der vier Ausstrichtypen vorwiegend das Vorkommen eines bestimmten Schleimhautbildes zuzuordnen ist. Vielmehr scheint eine weitgehend unspezifische Verteilung der Abstrichtypen auf

Tab. 5 Gegenüberstellung der cytologischen und histologischen Befunde

Cytolog. Befund		Histologischer Befund												
		P				GlH					S			
AH	Fallzahl		HP	MP	NP		HG	MG	NG	SU		BS	MS	VS
HA	30	3				16					11			
			1	1	1		5	5	4	2		6	4	1
MA	49	4				37					8			
			2	1	1		10	13	8	6		4	4	-
NA	3	-				1					2			
			-	-	-		-	1	-	-		2	-	-
A	1	-				1					-			
			-	-	-		1	-	-	-		-	-	-
Gesamtbefund	83	7	3	2	2	55	16	19	12	8	21	12	8	1

die verschiedenen histologischen Bilder vorzuliegen, wobei selbstverständlich die Fallzahlen der einzelnen histologischen Gruppen immer im Vergleich zu deren Gesamtzahl zu betrachten sind, da sonst leicht der falsche Eindruck des Überwiegens einer Gruppe gegenüber anderen entsteht, wie hier bei der glandulär-cystischen Hyperplasie.

Um einen genaueren Einblick in die cytologisch-histologischen Korrelationen zu erhalten, wurde - ausgehend von Tab. 5 - die Verteilung der verschiedenen histologischen Typen auf die Abstriche innerhalb der einzelnen cytologischen Gruppen einerseits und umgekehrt der verschiedenen cytologischen Gruppen auf die Abrasate innerhalb der einzelnen histologischen Typen andererseits untersucht und in Vergleich gesetzt zur jeweiligen gesamtprozentualen

Verteilung der histologischen bzw. cytologischen Befunde. Die Aufgliederung der wenigen Abstriche mit niedrigem Aufbau (einer bei Hyperplasie, zwei bei Sekretion) bzw. Atrophie (einer bei Hyperplasie) kann natürlich bei der geringen Fallzahl nicht als repräsentativ angesehen werden und blieb deshalb bei der weiteren Auswertung nahezu unberücksichtigt, so daß vorwiegend nur die cytologischen Präparate der ersten beiden Gruppen in ihrem Verhältnis zu den histologischen Befunden näher untersucht wurden.

Tab. 6 zeigt, wie sich die verschiedenen histologischen Gruppen in Relation zu ihrer gesamtprozentualen Verteilung den Abstrichen innerhalb jeweils einer Aufbauhöhe zuordnen, wobei die Prozentzahlen der einzelnen cytologischen Gruppen immer gleich 100 % gesetzt wurden, um eine gemeinsame Vergleichsbasis zu haben. Eine graphische Darstellung der Verhältnisse bringt Abb. 20.

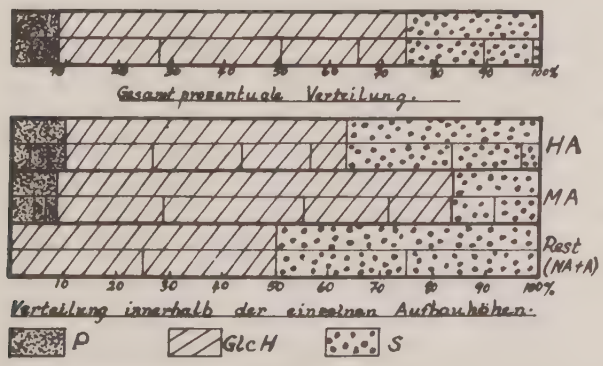
Verteilung der verschiedenen histologischen Gruppen innerhalb der einzelnen cytologischen Aufbauhöhen im Vergleich zur gesamtprozentualen Verteilung.

Tab. 6

Cytolog. Befund		Histologischer Befund											
		P				GlcH					S			
			HP	MP	NP		HG	MG	NG	SU		BS	MS	VS
		Gesamtprozentuale Verteilung.												
		8,4%				66,3%					25,3%			
			3,6%	2,4%	2,4%		19,3%	22,9%	14,5%	9,6%		14,5%	9,6%	1,2%
AH	%	Verteilung innerhalb der einzelnen Aufbauhöhen.												
HA	* 36,2%	10,0%				53,3%					36,7%			
			3,33%	3,33%	3,33%		16,7%	16,7%	13,3%	6,6%		20,1%	13,3%	3,3%
MA	* 59,0%	8,2%				75,5%					16,3%			
			4,1%	2,05%	2,05%		20,4%	26,6%	16,3%	12,2%		8,15%	8,15%	—
Rest (NA+A)	* 4,8%	—				50,0%					50,0%			
			—	—	—		25,0%	25,0%	—	—		50,0%	—	—

* jeweils gleich 100% gesetzt.

Abb. 20



Die obere Reihe bringt jeweils nur die Verteilung der Hauptgruppen, die untere zusätzlich die der Untergruppen.

Die Tabelle und die Abbildung lassen erkennen, daß der Anteil der Proliferation annähernd unverändert bleibt, also innerhalb der einzelnen cytologischen Gruppen etwa dem bei der gesamtprozentualen Verteilung gefundenen Wert entspricht. Dagegen tritt bei der glandulär-cystischen Hyperplasie und bei der Sekretion eine prozentuale Verschiebung ein, und zwar in der Gruppe "Hoher Aufbau" zugunsten der Sekretion (plus 11,4 % bzw. minus 13,0 %) und in der Gruppe "Mittelhoher Aufbau" etwa entsprechend zugunsten der glandulär-cystischen Hyperplasie (plus 9,2 % bzw. minus 9,0 %). Damit liegt gleichzeitig ein Befund vor, der auch gegen den Hyperöstrogenismus als ausschließlicher Ursache einer glandulär-cystischen Hyperplasie spricht, da unter dieser Voraussetzung zwangsläufig eine Verschiebung in umgekehrter Richtung eintreten müßte. - Der größere Prozentsatz der Sekretion innerhalb des hohen Aufbaues wäre denkbar als Folge einer Erniedrigung der vom Progesteron ausgehenden hemmenden Wirkung auf die Proliferation - handelt es sich doch bis auf eine Ausnahme um Zustände bei Corpus-Luteum-Insuffizienz - und eines dadurch bedingten relativen Überwiegens des Follikelhormons, dessen Produktion dabei ja nicht gestört sein muß.

Innerhalb der jeweiligen histologischen Untergruppen liegen in etwa die gleichen Relationen vor wie bei der gesamtprozentualen Aufteilung der histologischen Befunde, der Art nämlich, daß bei der Proliferation eine ziemlich gleichmäßige Verteilung besteht, während die Zahlen bei der glandulär-cystischen Hyperplasie vom Typ hohen Grades zu dem mit sekretorischer Umwandlung und bei der Sekretion vom beginnenden zum voll ausgebildeten Stadium hin eine abfallende Tendenz aufweisen. Es läßt sich also keine nennenswerte Verschiebung zugunsten irgendeiner Untergruppe, die diagnostisch interessant wäre, feststellen. Dies stimmt in Bezug auf die glandulär-cystische Hyperplasie mit den Ergebnissen der Dissertation von Hecker (43) überein, die in ihren Untersuchungen bei der Zuordnung der verschiedenen Östrogenwirkungsgrade zu den histologischen Untergruppen der Hyperplasie ebenfalls keine charakteristische Beziehung

zwischen dem Befund am Endometrium und dem am Vaginalepithel aufdecken konnte. Über analoge Beobachtungen berichtet auch Bonime (10).

In Tab. 7 kommt zur Darstellung, welchen Anteil im Vergleich zu ihrer gesamtprozentualen Aufgliederung die verschiedenen cytologischen Typen innerhalb jeweils einer histologischen Gruppe einnehmen, wobei jetzt - analog dem Vorgehen in Tab. 6 - die Prozentzahlen der einzelnen histologischen Gruppen gleich 100 % gesetzt wurden.

Histologischer Befund			Cytologischer Befund.					
			HA		MA		Rest (MA+A)	
			Gesamtprozentuale Verteilung					
			36,2%		59,0%		4,8%	
			Verteilung innerhalb der einzelnen histologischen Gruppen.					
P	84,1%*		42,9%		57,1%		–	
	HP	3,6%		14,3%		28,5%		–
	MP	2,4%		14,3%		14,3%		–
	NP	2,4%		14,3%		14,3%		–
GlcH	66,3%*		29,1%		67,3%		3,6%	
	HG	19,3%		9,1%		18,2%		1,8%
	MG	22,9%		9,1%		23,7%		1,8%
	NG	14,5%		7,3%		14,5%		–
	SU	9,6%		3,6%		10,9%		–
S	25,3%*		52,4%		38,0%		9,6%	
	BS	14,5%		28,6%		19,0%		9,6%
	MS	9,6%		19,0%		19,0%		–
	VS	1,2%		4,8%		–		–

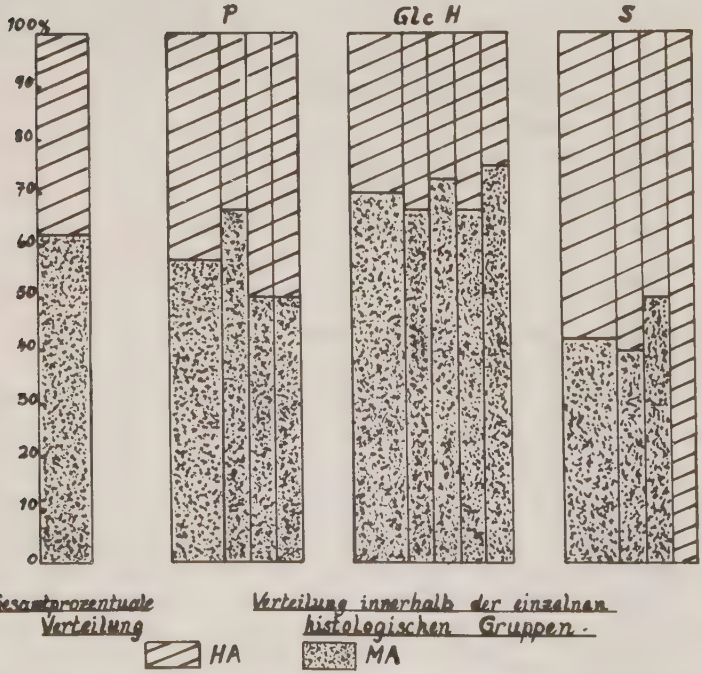
* jeweils gleich 100% gesetzt.

Tab. 7
Verteilung der verschiedenen Aufbauhöhen innerhalb der einzelnen histologischen Gruppen im Vergleich zur gesamtprozentualen Verteilung.

Bei der Proliferation entfallen jeweils etwa 50 % auf den hohen bzw. mittleren Aufbau, während bei der glandulär-cystischen Hyperplasie das Verhältnis ca. 1:2 und bei der Sekretion 3:2 beträgt. Auch innerhalb der histologischen Untergruppen liegen annähernd gleiche Relationen vor.

Wenn man - wie es in der folgenden graphischen Aufzeichnung geschieht (s. Abb. 21) - nur die Fälle des hohen und mittleren Aufbaues einander gegenüberstellt, also jene des niedrigen Aufbaues und der Atrophie unberücksichtigt läßt, kommt es auch bei der Sekretion zu einer Annäherung an das Verhältnis 1:1.

Abb. 21 Verteilung der beiden häufigsten Aufbauhöhen innerhalb der einzelnen histologischen Gruppen im Vergleich zur gesamtprozentualen Verteilung



Die erste Säule bringt jeweils die Verteilung innerhalb der Hauptgruppen, die folgenden Säulen innerhalb der einzelnen Untergruppen.

Für die glandulär-cystische Hyperplasie seien zum Vergleich einige Zahlen aus der Literatur angeführt. Hecker (43) fand in 50,1 % einen hohen und in 25,3 % einen mittleren Östrogeneffekt, in 22,3 % einen Östrogenmangel und in 2,3 % ein atypisches Zellbild. Bei Waschke (121) bestand in 65,1 % ein hoher, in 33,3 % ein mittlerer und in 1,6 % ein niedriger Aufbau, bei Gitsch und Seibert (38) zu je einem Drittel eine hohe, mittlere und niedrige östrogene Reaktion. Stoll und Jaeger (114) sahen unter 151 Fällen 126mal (83,4 %) eine hohe Östrogenwirkung, 17mal (11,3 %) das Bild der Lutealphase und 8mal (5,3 %) einen atrophischen Abstrich. Maroudis (70) gibt für 29,6 % eine Hyperfollikulinie, für 55,6 % einen normalen Titer und für 14,8 % eine Hypofollikulinie an.

Somit läßt sich zusammenfassend bisher Folgendes sagen: die Antwort auf die eingangs gestellte Frage nach dem diagnostischen Wert eines einzigen Vaginalabstriches im Hinblick auf die jeweils vorliegende Histologie des Endometriums bei dysfunktionellen Uterusblutungen erfuhr in ihren Aussagemöglichkeiten bereits bei der Beschreibung der Methodik insofern eine Einschränkung, als aus den dort aufgeführten Gründen lediglich eine Differenzierung der cytologischen Befunde in die verschiedenen Aufbauhöhen vorgenommen werden konnte. Eine zusätzliche Begrenzung der eventuellen Möglichkeiten ergab sich daraus, daß - wie bereits ausgeführt - ohnehin die meisten Abstriche innerhalb der ersten beiden Aufbauhöhen liegen, und zwar 79 von 83 bzw. 95,2 %. Bei der näheren Auswertung unter diesen Gesichtspunkten zeigte sich, daß keinerlei ausreichend eindeutige Korrelationen zwischen Aufbauhöhe des Vaginalepithels und histologischem Befund des Endometriums bestehen, um allein von der Cytologie her entsprechende differentialdiagnostische Schlüsse auf die der dysfunktionellen Blutung zugrundeliegenden histologischen Veränderungen zu erlauben. Wenn auch eine gewisse Verschiebung der prozentualen Verteilung der histologischen Befunde innerhalb der einzelnen Aufbauhöhen und umgekehrt nachzuweisen ist, so sind diese Ergebnisse jedoch bei weitem nicht charakteristisch genug für eine auch nur annähernd sichere Diagnose. Daß der glandulär-cystischen Hyperplasie als patho-

logisch-anatomischem Substrat bei dysfunktionellen Uterusblutungen der größte Anteil zufällt, ist hinreichend bekannt. Es ließen sich jedoch keine cytologischen Kriterien finden, aus denen mit genügender Sicherheit hervorginge, in welchen Fällen diese oder eine andere histologische Veränderung anzutreffen ist. Aus den eigenen Ergebnissen kann man lediglich entnehmen, daß beim Vorliegen eines mittelhohen Aufbaues mit einer annähernd 25 % größeren Wahrscheinlichkeit an eine glandulär-cystische Hyperplasie zu denken ist als bei Bestehen eines hohen Aufbaues, bei dem die übrigen beiden histologischen Befunde, speziell die Sekretion, einen größeren Raum einnehmen.

Außer dem Vergleich der Aufbauhöhen des Vaginalepithels mit den histologischen Befunden wurde zusätzlich eine Gegenüberstellung von Karyopyknose-Index allein und Endometriumsbild vorgenommen, um nachzuprüfen, ob hierbei möglicherweise diagnostisch verwertbare Korrelationen bestehen. Zwar war der Karyopyknose-Index bereits als Kriterium bei der Bestimmung der Aufbauhöhe herangezogen worden, dennoch lassen verschiedene Faktoren eine gesonderte Untersuchung als gerechtfertigt erscheinen. Erstens fiel bei der Gliederung der Fälle nach cytologischem Befund in der Einzeldarstellung (s. Tab. 3 S.41) auf, daß - wie bereits hervorgehoben wurde - der Karyopyknose-Index innerhalb der ersten beiden Gruppen eine sehr große Schwankungsbreite aufweist, und zwar liegen die Extremwerte für den hohen Aufbau bei 88 % bzw. 19 % und für den mittleren Aufbau bei 38 % bzw. 0 %. Somit wäre es immerhin denkbar, daß trotz der weitgehend uncharakteristischen Verteilung der histologischen Befunde innerhalb der cytologischen Gruppen wenigstens unterschiedliche Höhen in den Karyopyknose-Indices auf ein bestimmtes Endometriumsbild hindeuten und auf diese Weise gewisse differentialdiagnostische Aussagen ermöglichen könnten. Zweitens war bei der cytologischen Auswertung gemäß der Gradeinteilung nach Schmitt (nach der sich ja letztlich die Bestimmung der Aufbauhöhe richtete - s. S. 31) des öfteren eine Stufe gewählt worden, die nicht mit der Höhe des Karyopyknose-Indexes übereinstimmte (s. S. 33). Drittens hat Roth (98) ein Standardpyknogramm

sowie verschiedene Kolpopyknogramme bei ovariellen Dysfunktionen aufgestellt, mit denen die in dieser Arbeit gefundenen Ergebnisse verglichen werden sollen.

Zunächst wurden die Mittelwerte sowie die oberen und unteren extremen Abweichungen der Karyopyknose-Indices der histologischen Haupt- und Untergruppen einander gegenübergestellt, und zwar sowohl die Gesamtdurchschnittswerte, die sich also aus allen Fällen einer histologischen Gruppe zusammengenommen ergeben haben, als auch diejenigen Durchschnittswerte, die getrennt für die Fälle mit hohem bzw. mittlerem Aufbau errechnet wurden. Niedriger Aufbau und Atrophie blieben wegen der geringen Fallzahl wieder unberücksichtigt (s. Tab. 8 und Abb. 22).

Tab. 8 Gegenüberstellung der Karyopyknose-Indices

Histolog. Befund		Karyopyknose-Indices.		
		Gesamtdurchschnittswerte.	Durchschn. Werte innerhalb des HA	Durchsch. Werte innerhalb des MA.
P		24,1% (40-2)	33,0% (28-40)	17,5% (32-2)
	HP	23,0% (40-2)	40,0% (∅)	15,0% (28-2)
	MP	20,0% (28-12)	28,0% (∅)	12,0% (∅)
	NP	31,5% (32-31)	31,0% (∅)	32,0% (∅)
GlcH		25,1% (88-0)	48,8% (88-19)	16,2% (39-0)
	HG	24,9% (88-0)	58,6% (88-19)	10,6% (26-0)
	MG	22,4% (74-0)	41,6% (74-22)	16,8% (38-4)
	NG	28,2% (59-0)	47,0% (59-25)	18,8% (39-0)
	SU	27,3% (53-11)	46,0% (53-39)	21,0% (27-11)
S		29,2% (79-0)	45,3% (79-29)	13,4% (38-0)
	BS	29,8% (79-3)	48,0% (79-30)	15,5% (38-5)
	MS	26,4% (53-0)	41,5% (53-29)	11,6% (19-0)
	VS	44,0% (∅)	44,0% (∅)	∅

Die Zahlen in Klammern geben die extremen oberen und unteren Abweichungen an.

Abb. 22 Gegenüberstellung der Karyopyknose-Indices

Die erste Säule gibt jeweils die Gesamtdurchschnittswerte mit oberer und unterer Abgrenzung der entsprechenden histologischen Gruppe wieder, während die zweite und dritte Säule die Werte getrennt für die Fälle mit hohem bzw. mittlerem Aufbau [illegible] differenziert [illegible].

Betrachtet man zunächst einmal die Gesamtdurchschnittswerte der verschiedenen histologischen Gruppen, so geht aus dieser Gegenüberstellung noch deutlicher als aus dem Vergleich mit den Aufbauhöhen hervor, daß keinerlei spezifische cytologisch-histologische Beziehungen nachzuweisen sind. Vielmehr liegen alle Werte der drei Hauptgruppen in etwa derselben auffallend niedrigen Größenordnung um 25 %, wobei die höchste Differenz 5,1 % beträgt, also völlig insignifikant ist. Die Streubreiten hingegen zeigen einen verschieden großen Spielraum, der bei der glandulär-cystischen Hyperplasie am auffallendsten ist; in kurzem Abstand folgt die Sekretion, während die Proliferation die geringsten oberen und unteren Abweichungen erkennen läßt. Die Mittelwerte der Untergruppen wiederum divergieren im allgemeinen nur unwesentlich von denen der Hauptgruppen. Bei Betrachtung ihrer Streubreiten fällt eine abfallende Tendenz jeweils von der hohen zur niedrigen Proliferation, von der glandulär-cystischen Hyperplasie hohen über die niedrigen Grades bis hin zum Typ mit sekretorischer Umwandlung und von der beginnenden zur mittleren Sekretion auf (die voll ausgebildete Sekretion kann keinen Durchschnittswert ergeben, da sie nur einmal vertreten ist).

Beim Vergleich der je nach Zugehörigkeit zum hohen oder mittelhohen Aufbau getrennt errechneten Durchschnittswerte finden sich innerhalb des hohen Aufbaues schon deutlichere Unterschiede, zumindest liegt der mittlere Karyopyknose-Index der glandulär-cystischen Hyperplasie (48,8 %) und der der Sekretion (45,3 %) merklich höher als der der Proliferation (33,3 %). Für die oberen und unteren Abweichungen gilt dasselbe wie bei der Gegenüberstellung der Gesamtdurchschnittswerte, ebenso im wesentlichen für das Verhalten der Untergruppen - hier fällt lediglich bei der glandulär-cystischen Hyperplasie auf, daß die Karyopyknose-Indices zum Teil größere Differenzen zur Hauptgruppe aufweisen, besonders beim Typ hohen Grades, dessen Wert um fast 10 % höher liegt als der der Hauptgruppe (58,6 % gegenüber 48,8 %). Innerhalb des mittleren Aufbaues finden sich wieder analoge Verhältnisse wie bei den Gesamtdurchschnittswerten. Die Zahlen liegen hier sogar noch näher beieinander: die größte

Differenz in den Hauptgruppen beträgt 3,1 %. Auch die oberen und unteren Abweichungen zeigen hier keine nennenswerten Unterschiede in den drei histologischen Gruppen.

Für die genannten Befunde lassen sich vor allem aus ätiologischer bzw. pathogenetischer Sicht weitgehend Erklärungen finden. Die niedrigen oberen Abweichungen bei den Gesamtdurchschnittswerten der Proliferation könnten darauf zurückzuführen sein, daß es sich hierbei wohl meist um Abbruchblutungen handelt, denen eine Follikelatresie mit entsprechendem Abfall des Hormonspiegels und damit folglich auch des Karyopyknose-Indexes vorausgegangen ist. Außerdem hätten extrem hohe Werte wahrscheinlich eine glandulär-cystische Hyperplasie hervorgerufen.

Die großen Schwankungen bei der glandulär-cystischen Hyperplasie werden einmal dadurch verständlich, daß hier außer dem absoluten auch der relative Hormonmangel häufiger als blutungsauslösende Ursache anzutreffen ist und somit noch während der Blutung - vorausgesetzt diese hat nicht schon allzu lange angehalten - ein ziemlich hoher Karyopyknose-Index bestehen kann. Die andere Erklärung ergibt sich im Hinblick auf die verschiedenen ätiologischen Möglichkeiten, da ja sowohl hohe Östrogenwerte über kurze, als auch niedrige über längere Zeit zu diesem histologischen Bild führen können. Im übrigen umfassen die für einen vollen Östrogeneffekt als typisch angesehenen Karyopyknose-Indices ohnehin einen weiten Spielraum, und zwar geben Boschann (14) Werte zwischen 20 % und 100 % an und Smolka und Soost (111) zwischen 30 % und 80 %. - Die abfallende Tendenz innerhalb der Untergruppen bei den zum hohen Aufbau gehörigen Fällen ließe an eine Beziehung zwischen Karyopyknose-Index -Höhe und Ausbildungsstufe der glandulär-cystischen Hyperplasie denken, jedoch ist die Aussagekraft dieses Befundes sehr gering, da es sich nur um Einzelwerte handelt. Außerdem müßte sich dann diese Beobachtung gleichfalls bei der Gruppe des mittleren Aufbaues machen lassen - wenn auch auf niedererer Ebene - hier liegen die Verhältnisse jedoch gerade umgekehrt. - Die Werte der Karyopyknose-Indices bei der Hyperplasie sind gleichzeitig wieder eine Bestätigung dafür,

daß es zu ihrer Ausbildung durchaus nicht eines Hyperöstrogenismus bedarf.

Nach den Bemerkungen bei der Proliferation scheint der Befund bei der Sekretion zunächst einen gewissen Widerspruch zu enthalten, hätte es dann doch auch hier bei den Fällen mit hoher Abweichung zu einer glandulär-cystischen Hyperplasie kommen müssen. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Anwesenheit des Progesterons wohl einen gewissen hemmenden Einfluß auf die Proliferation des Endometriums ausgeübt hat. Da es sich jedoch bei fast allen Fällen dieser Arbeit - bis auf eine Ausnahme - um eine Corpus-Luteum-Insuffizienz handelt, war die Hormonmenge nicht ausreichend, einmal, um am Endometrium das Bild der vollen Sekretion hervorzurufen, zum anderen, um die Aufbauhöhe des Vaginalepithels und damit den Karyopyknose-Index in analoger Weise zu senken. Außerdem erklären sich die zum Teil hohen Werte wieder dadurch, daß bei einer Corpus-Luteum-Insuffizienz gleichzeitig zumindest eine relative Hyperfollikulinie vorliegt, eventuell sogar eine absolute, wenn eine besonders hohe Östrogenproduktion besteht (4,91,111). Damit wird auch die Diskrepanz zwischen den für einen Progesteroneffekt als Durchschnittswerte angegebenen Karyopyknose-Indices von 5 % bis 20 % (14) und den Ergebnissen dieser Arbeit verständlich. Dies stimmt mit dem Befund überein, daß bei der beginnenden Sekretion die Abweichungen höher sind als bei der mittleren - was hier übrigens auch auf die Durchschnittswerte zutrifft - entsprechend dem größeren Progesteronmangel bzw. dem stärkeren relativen oder absoluten Überwiegen des Follikelhormons.

Zusammenfassend läßt sich über den Vergleich der Karyopyknose-Indices mit den histologischen Gruppen sagen, daß sich keine charakteristischen Korrelationen gefunden haben, auch nicht bei getrennter Untersuchung der Fälle mit hohem bzw. mittlerem Aufbau, wenn man davon absieht, daß innerhalb des hohen Aufbaues die Proliferation einen deutlich niedrigeren Durchschnittswert aufweist als die beiden übrigen Gruppen. Dennoch eröffnen sich auch daraus keine neuen diagnostischen Möglichkeiten, da erstens sich immer noch

die oberen und unteren Abweichungen der verschiedenen Gruppen überschneiden und zweitens, da dann weiterhin die Differentialdiagnose glandulär-cystische Hyperplasie oder Sekretion zur Debatte stünde.

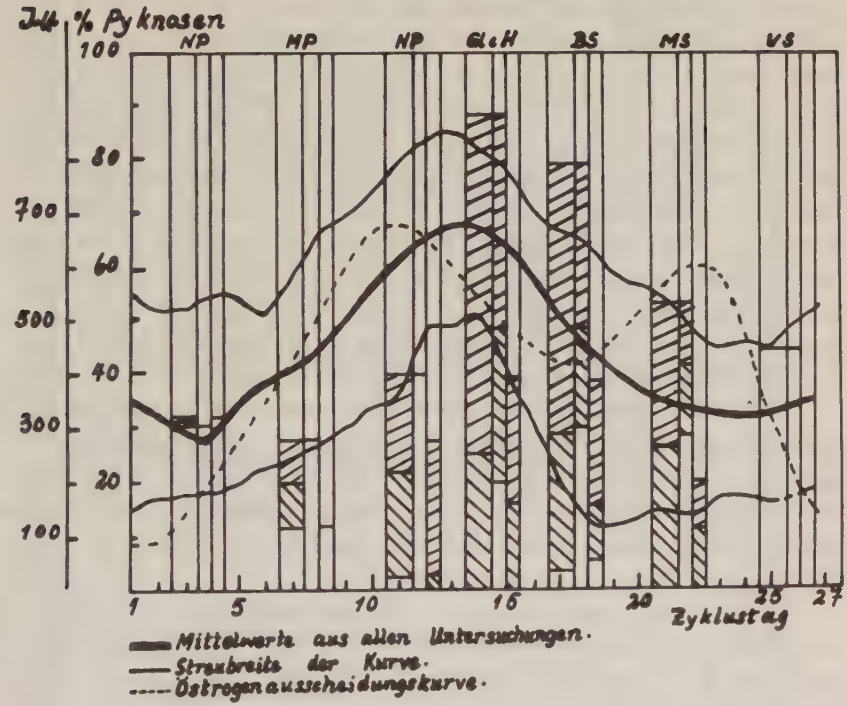
Im Folgenden werden nun die gefundenen Karyopyknose-Indices in die Roth'schen Kolpopyknogramme eingeordnet. Die Ergebnisse sind insofern miteinander vergleichbar, als sie unter Anwendung derselben Methode gewonnen wurden, nämlich mit dem Phasenkontrastmikroskop an nach Papanicolaou gefärbten Präparaten.

Einmal wurden die Mittelwerte und Streubreiten der verschiedenen histologischen Gruppen auf die zeitlich analogen Stellen des Standardpyknogrammes, das aus 104 Cyclusuntersuchungen von 91 Frauen mit normalem 28-tägigen Cyclus aufgestellt wurde, projiziert (s. Abb. 23). Dabei wurden die Werte der glandulär-cystischen Hyperplasie in die Mitte des Cyclus gelegt als den Zeitpunkt der höchsten Proliferation, deren Fortsetzung ja die Hyperplasie darstellt. Dies geschah zum Zwecke eines alle Gruppen umfassenden Vergleiches, selbst wenn das histologische Bild der Hyperplasie im Rahmen eines normalen Cyclus nicht vorkommt. Hierfür wurden dann auch nur die Werte der Hauptgruppe eingetragen.

Es stellt sich heraus, daß fast alle histologischen Gruppen mit ihren Gesamtdurchschnittswerten unter den Mittelwerten des Standardpyknogrammes liegen (mit Ausnahme der niedrigen Proliferation, die sich an der Grenze befindet, und der vollständigen Sekretion - ein Befund, der jedoch bei Berücksichtigung der minimalen Fallzahl keine repräsentative Aussagekraft haben kann) und daß davon die mittlere und hohe Proliferation sowie die glandulär-cystische Hyperplasie außerdem noch die untere Streubreitengrenze unterschreiten. Bei der Unterteilung nach Zugehörigkeit zum hohen bzw. mittleren Aufbau nähern sich die Werte denen des Standardpykogrammes bzw. entfernen sich noch weiter von ihnen.

Neben diesem Standardpyknogramm hat Roth - wie bereits erwähnt - Kurven für verschiedene Zustände ovarieller Dysfunktionen aufgestellt, von denen die der Follikelpersistenz

Abb. 23 Eintragung der Karyopyknose-Indices in das Standardpyknogramm von Roth



Die Säulendarstellung entspricht in allen Pyknogrammen der bei Abb. 22 angegebenen.

bzw. der Corpus-Luteum-Insuffizienz als den Hauptursachen der in dieser Arbeit untersuchten Uterusblutungen zum Vergleich herangezogen werden sollen. Für die Follikelpersistenz hat Roth zwei Kolpopyknogramme angegeben, je eines für die lang- bzw. kurzfristige Form, die sich außer dem Zeitfaktor nur dadurch unterscheiden, daß die Karyopyknosewerte bei der langfristigen Follikelpersistenz etwas niedriger sind als bei der kurzfristigen, sich aber doch noch an der oberen Grenze der Norm befinden. Zum Zwecke des einfacheren Vergleiches

wurden diese beiden Kurven ineinander projiziert und in sie die Werte der Proliferation und der glandulär-cystischen Hyperplasie eingetragen, da beide Gruppen letztlich in der Follikelpersistenz die gleiche Genese haben, wobei die histologische Ausbildungsstufe von den im Abschnitt über die dysfunktionellen Blutungen genannten Gründen abhängig ist (s. Abb. 24). Auf eine Einteilung in durch kurz- bzw. langfristige Follikelpersistenzen bedingte Blutungen wurde verzichtet, da sich bei der geringen Differenz der Werte sowieso keine neuen wesentlichen Gesichtspunkte ergeben hätten. Zum anderen konnte an Hand der Krankenblätter auch gar nicht auf eine dafür dringend erforderliche genaue Blutungsanamnese zurückgegriffen werden. Außerdem läßt sich die Frage, ob lang- oder kurzfristige Follikelpersistenzen vorliegen, letztlich nur durch Serienuntersuchungen exakt beantworten.

Die Fälle der Sekretion wurden entsprechend in das Kolpopyknogramm bei Corpus-Luteum-Insuffizienz eingetragen (s. Abb. 25). Auf eine Ausklammerung des einen Falles mit vollständig ausgebildeter Sekretion, dem ja offenbar keine Corpus-Luteum-Insuffizienz zugrundeliegt, wurde verzichtet, da sich die Werte dadurch kaum geändert hätten.

Da die Kurven auf den ersten Blick ohnehin sehr ähnlich sind bzw. die Unterschiede, die in der Höhe der Karyopyknose-Indices und der Art, der Stärke und dem Zeitpunkt ihres Abfalles vor der Blutung liegen, nur aus dem Verlauf entnommen werden können, sind die Aussichten, charakteristische Beziehungen aufzudecken, von vornherein sehr gering, denn in dieser Arbeit wurden ja ausschließlich einmalige Abstriche verwertet, wie es der Fragestellung entspricht.

So wird dann auch bei diesem Vergleich noch klarer, was sich schon bei der Projektion auf das Standardpyknogramm zeigte, daß nämlich bei allen histologischen Gruppen die Werte deutlich unterhalb derer des dazugehörigen Pyknogrammes liegen. Auch nach Zuordnung zu den beiden hauptsächlichen cytologischen Gruppen reichten selbst die Werte der Fälle mit hohem Aufbau nicht an die der Roth'schen Kurven heran.

Abb. 24 Eintragung der Karyopyknose-Indices bei Proliferation und glandulär-cystischer Hyperplasie in zwei ineinander projizierte Pyknogramme bei Follikelpersistenz.

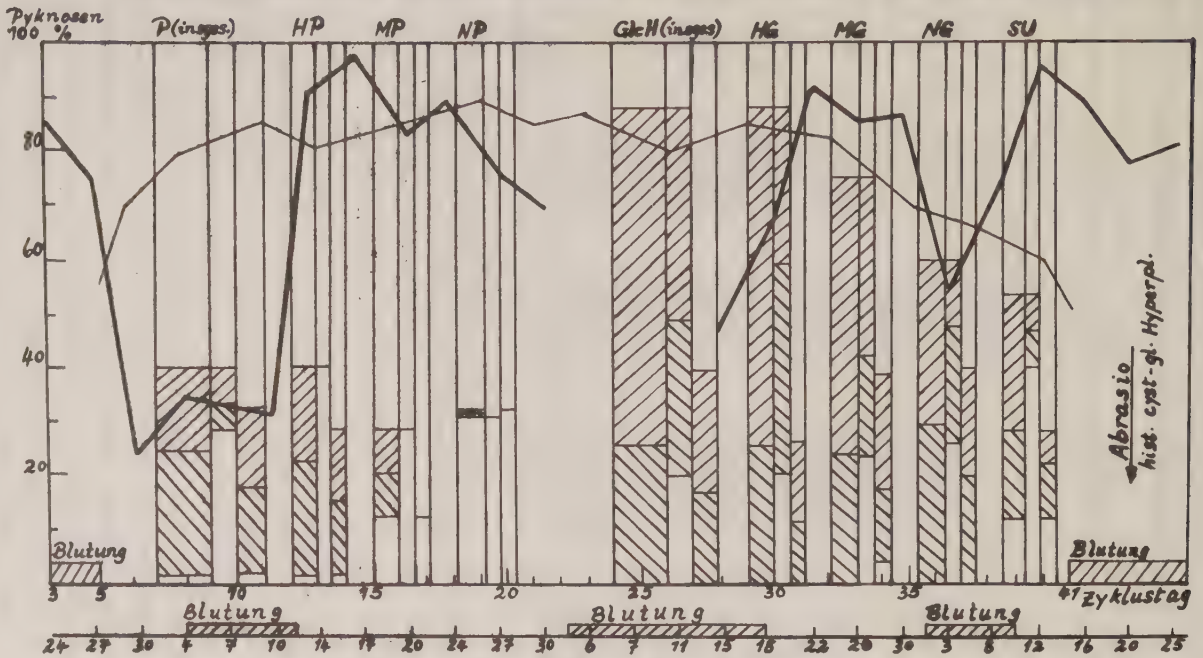
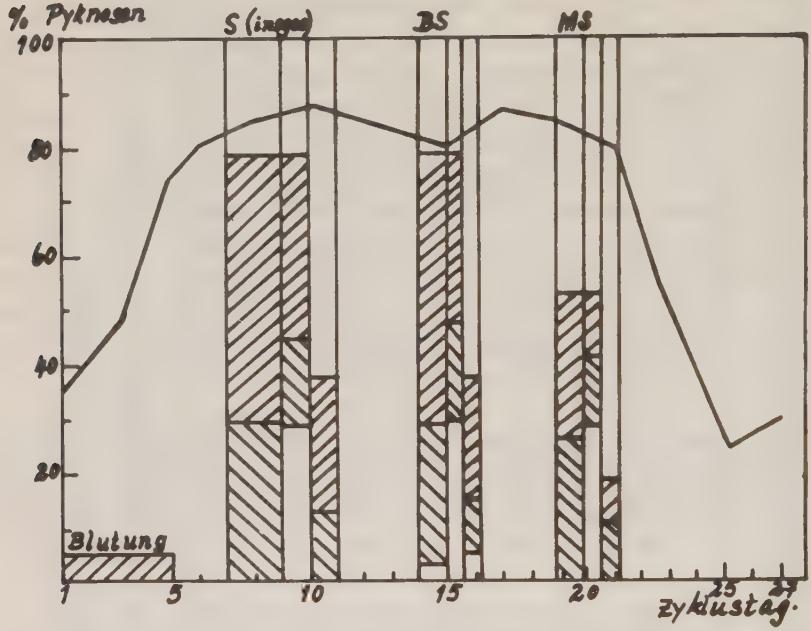


Abb. 25 Eintragung der Karyopyknose-Indices bei Sekretion (ausgenommen vollständig ausgebildete Sekretion) in das Pyknogramm bei Corpus-Luteum-Insuffizienz.



In Abb. 24 u. 25 sind die auf der Abszisse zur Eintragung der eigenen Werte gewählten Punkte völlig willkürlich bestimmt und stehen in keiner Beziehung zu den Zeitangaben der Kurven.

Gleichzeitig fällt bei diesem Vergleich auf, daß die Durchschnittswerte dieser Arbeit in allen Gruppen annähernd mit den kurz vor, während oder unmittelbar nach der Blutung angegebenen Indices der Pyknogramme übereinstimmen, eine Tatsache, die sich leicht dadurch erklären läßt, daß die Abstriche dieser Arbeit fast ausschließlich um diesen Zeitpunkt herum entnommen wurden. Und es ist ja hinreichend bekannt, daß dem Einsetzen der Blutung oft ein Abfall des Hormonspiegels vorausgeht, und es damit auch zu einer Erniedrigung der Aufbauhöhe und folglich des Karyopyknose-Indexes kommt. Praktisch entspricht dieses Ereignis ja dem Auslösungsmechanismus der sogenannten Abbruchblutung, im

Gegensatz zur Durchbruchblutung, der ein relativer Hormonmangel zugrundeliegt. Zum anderen muß hinzugefügt werden, daß die Kurven der ovariellen Dysfunktionen nicht wie beim Standardpyknogramm Durchschnittswerte aus vielen Untersuchungen wiedergeben, sondern verständlicherweise Einzelfälle darstellen, da ja bei derartigen Störungen kaum ausreichend viele Patientinnen mit genau derselben Blutungsanamnese als Voraussetzung für ein derartiges Pyknogramm zu finden sein werden. Insofern bleiben bei diesen Pyknogrammen die Verschiedenartigkeit der Genese, besonders im Hinblick auf die glandulär-cystische Hyperplasie, und die individuell variierende Ansprechbarkeit unberücksichtigt, so daß sie nicht als repräsentativ anzusehen sind. Immerhin war der Vergleich schon deshalb aufschlußreich, als er den ungleich höheren Wert der Serien- gegenüber den Einzeluntersuchungen in Bezug auf die diagnostische Aussagekraft einleuchtend demonstriert hat.

Als Letztes sollen noch die Ergebnisse der Schmitt'schen Gradeinteilung getrennt den histologischen Befunden gegenübergestellt werden, da infolge der Zugehörigkeit mehrerer Grade zu einer Aufbauhöhe innerhalb derselben die Bevorzugung eines bestimmten Grades durch eine histologische Gruppe denkbar wäre (s. Tab. 9 und Abb. 26).

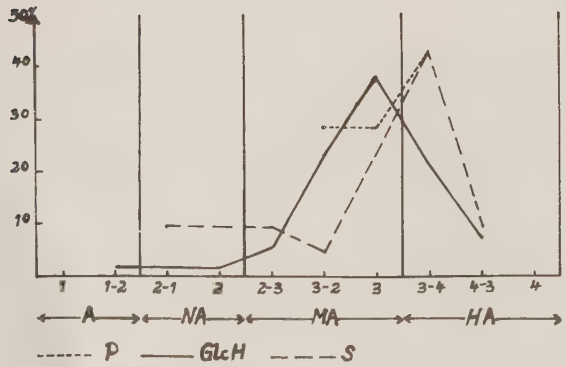
Verteilung der Schmitt'schen Grade innerhalb der einzelnen histologischen Hauptgruppen

Tab. 9

Schmitt'sche Grade	Histologischer Befund					
	P		GlcH		S	
	a	b	a	b	a	b
4						
4-3			4	7,3	2	9,5 %
3-4	3	42,8%	12	21,8%	9	42,9%
3	2	28,6%	21	38,2%	5	23,8 %
3-2	2	28,6%	13	23,6%	1	4,8%
2-3			3	5,5 %	2	9,5%
2			1	1,8%		
2-1					2	9,5 %
1-2			1	1,8%		
1						
Ges. Werte	7	100%	55	100%	21	100 %

a = Fallzahl b = abs. %

Abb. 26



Aus den gegebenen Darstellungen geht wieder eindeutig hervor, daß auch hier keine charakteristischen Beziehungen nachzuweisen sind; vielmehr hat jeder histologische Typ innerhalb der beiden entscheidenden cytologischen Gruppen des hohen und mittleren Aufbaues sein Maximum jeweils bei demselben Grad. Dabei ist interessant, daß dieses Maximum beim mittleren Aufbau an der oberen Grenze (Grad 3) und beim hohen Aufbau an der unteren (Grad 3-4) zu finden ist, die Werte also unmittelbar nebeneinander liegen. Dies unterstreicht erneut, wie bedeutungslos letztlich die geringen Unterschiede sind, die sich bei der Überprüfung der cytologisch-histologischen Korrelationen zwischen den einzelnen Gruppen beobachten ließen, wenn eine derartige Konzentration der Fälle um die benachbarten Grenzwerte des hohen und mittleren Aufbaues vorliegt und die Zugehörigkeit zu einer dieser beiden Aufbauhöhen das wesentliche Kriterium darstellt.

An dieser Stelle - nach Abschluß der eigentlichen cytologisch-histologischen Untersuchungen - sei noch die Frage angeschnitten, ob möglicherweise durch den unterschiedlichen Abstand zwischen Abstrichentnahme und Abrasio oder durch die bei einigen Patientinnen vorausgegangene Hormonapplikation artifizielle Verschiebungen in den Relationen aufgetreten sind, die das Ergebnis verfälschen könnten. Beides kann meines Erachtens verneint werden. Erstens war der durchschnittliche Abstand zwischen beiden Untersuchungen sehr gering - er betrug 2,4 Tage - und bei den Fällen mit größerer Differenz ließ sich keine einheitlich abweichende Tendenz feststellen. Außerdem wurden bis auf vereinzelte Ausnahmen (3 Fälle) die Abstriche stets vor der Abrasio entnommen, so daß selbst eventuelle zwischen beiden Untersuchungen im Organismus eingetretene hormonelle Veränderungen wahrscheinlich noch keinen Niederschlag am Endometrium gefunden hätten,da dieses bekanntlich nicht nur weniger empfindlich ist, sondern auch langsamer reagiert als das Vaginalepithel, also sozusagen eine längere Latenzzeit besitzt. - Bezüglich der Hormonapplikation lassen sich keine genauen

Aussagen über die fraglichen durch sie bedingten Veränderungen machen, da die aus den Krankengeschichten zu entnehmenden Angaben in jeder Hinsicht zu unvollständig sind (s. Tab. 1). Es ist aber anzunehmen, daß dadurch keine oder nur unwesentliche Verschiebungen eingetreten sind, zumindest ließen sich im Rahmen der vorhandenen Angaben keine einseitigen Abweichungen beobachten.

Am Rande soll auf zwei Befunde aufmerksam gemacht werden, die gewisse differentialdiagnostische Hinweise geben könnten. Dabei handelt es sich einmal darum, daß bei der glandulär-cystischen Hyperplasie für sie typische Endometriumszellen im Vaginalabstrich gefunden werden können, deren Auftreten dann also an dieses Endometriumsbild als histologischem Substrat der dysfunktionellen Blutung denken ließe und somit als diagnostisches Hilfsmittel zu betrachten wäre. Ihre Kerne sind im allgemeinen dichter als bei einer normalen cyclischen Blutung und können eine Anisonucleose aufweisen (91,111). Der genannte Befund ist aber für diese Arbeit nicht verwertbar, denn es geht hierbei ausdrücklich um eine alleinige Gegenüberstellung der Colpocytologie und Endometriumshistologie. Außerdem erscheinen diese Zellen auch nur gelegentlich. - Zweitens sei die Altersverteilung innerhalb der einzelnen histologischen Gruppen erwähnt, die merkliche Unterschiede erkennen läßt, wie man aus Tab. 10 und dem Vergleich der Maxima der in Abb. 27 dargestellten Kurven entnehmen kann. Die Zahlen ordnen sich etwa in die in der Literatur angegebenen Werte ein (6,46,52,79,105,118). Da es sich jedoch auch hier nicht um ein aus bestimmten cytologisch-histologischen Relationen abzuleitendes Unterscheidungsmerkmal handelt, bleibe es bei diesem kurzen Hinweis.

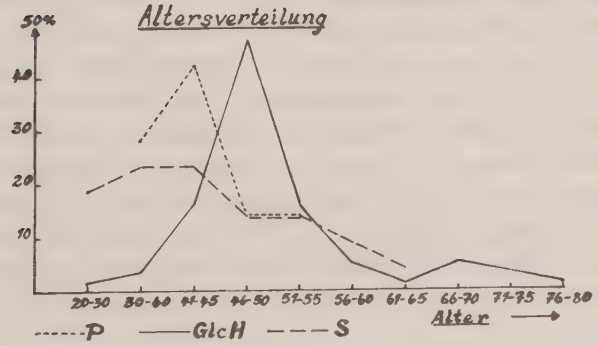
Altersverteilung innerhalb der einzelnen histologischen Hauptgruppen

Tab. 10

Alters-Verteilung	Histologischer Befund					
	P		GlcH		S	
	a	b	a	b	a	b
20-30 J.			1	1,8%	4	19,0%
30-40 J.	2	28,6%	2	3,6%	5	23,8%
41-45 J.	3	42,8%	9	16,4%	5	23,8%
46-50 J.	1	14,3%	26	47,2%	3	14,3%
51-55 J.	1	14,3%	9	16,4%	3	14,3%
56-60 J.			3	5,5%		
61-65 J.			1	1,8%	1	4,8%
66-70 J.			3	5,5%		
71-75 J.						
76-80 J.			1	1,8%		

a = Fallzahl b = abs. %.

Abb. 27



Abschließend sei auf die Frage der Kon- bzw. Diskordanz zwischen cytologischem Vaginal- und histologischem Endometriumsbefund eingegangen. Die von den verschiedenen Autoren angegebenen diesbezüglichen Zahlen wurden in Teil II.A. (S. 6-9) aufgeführt. Nach sorgfältigem Studium der einschlägigen Literatur sowie auf Grund der eigenen Untersuchungen komme ich zu dem Schluß, daß es sich in den meisten Fällen einer sogenannten Diskordanz nicht um eine echte Nichtübereinstimmung handelt, sondern daß sich bei bekanntem cytologischen und histologischen Befund fast immer eine Erklärung für die den allgemein geltenden Vorstellungen widersprechenden Ergebnisse finden läßt. Voraussetzung dafür ist natürlich die Berücksichtigung aller an den jeweiligen Erscheinungsformen beteiligten Faktoren, insbesondere der vielfältigen ätiologischen Möglichkeiten und der sehr unterschiedlichen Reaktionsbereitschaft von Vaginalepithel und Endometrium, die auch individuell noch stark variieren kann. Meines Erachtens wäre es daher angebrachter, von einer "scheinbaren Diskordanz" bzw. einer "maskierten Konkordanz" zu sprechen, da diese Bezeichnung den tatsächlichen allumfassenden Verhältnissen eher gerecht würde.

Als Antwort auf die Ausgangsfrage läßt sich somit zusammenfassend feststellen, daß die diagnostische Aussagekraft eines einzigen Vaginalabstriches im Hinblick auf die der dysfunktionellen Blutung zugrundeliegende Veränderung am Endometrium sehr gering ist. Ein einzelner Abstrich kann nur Auskunft geben über den augenblicklichen Funktionszustand des Vaginalepithels, wobei auch hier noch zahlreiche Fehlerquellen zu berücksichtigen sind (Entzündung, Blutung etc.). Da jeder Funktionszustand bei jeder Art von histologischem Befund vertreten ist und zwar - ausschlaggebend für die von der Cytologie auf die Histologie zu ziehenden Rückschlüsse - in keiner auch nur annähernd charakteristischen Häufigkeitsverteilung, muß die Frage nach dem Vaginalabstrich als einem zuverlässigen Diagnostikum bzw. als einem Diagnostikum überhaupt eindeutig negativ beantwortet werden. Verschiedene histologische Bilder können also einen gleichen Abstrich haben und umgekehrt. Als Beispiele sei nur an

die vielen histologischen Bilder gedacht, die bei Bestehen eines mittelhohen Aufbaues des Vaginalepithels am Endometrium anzutreffen sein können bzw. an die Skala der Aufbauhöhen bei glandulär-cystischer Hyperplasie.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Ansichten von Liu (67,68), Graham (68) und Waschke (120), die es auch für unmöglich halten, aus dem Abstrich diagnostische Schlüsse auf die Histologie des Endometriums zu ziehen. Auch Berger (6), der in Bezug auf die glandulär-cystische Hyperplasie ähnliche Untersuchungen angestellt hat, lehnt den Abstrich als neue diagnostische Methode entschieden ab. Für diesen Standpunkt sprechen auch die Ergebnisse der wenigen Autoren, die in ihren Untersuchungen bei dysfunktionellen Blutungen nicht nur einen Vergleich der cytologischen und histologischen Befunde mit prozentualer Angabe von Kon- und Diskordanz vorgenommen, sondern auch versucht haben, allein vom Abstrich her die Diagnose des Funktionszustandes des Endometriums zu stellen. Ihre Resultate sind eindeutig schlechter als die bei einer einfachen cytologisch-histologischen Gegenüberstellung gewonnenen. Besserer (8) gelang bei der glandulär-cystischen Hyperplasie die Diagnose in 49,1 %, bei der abgebluteten Form nur in 33,3 %, und Buttenberg und Sackreuther (22) konnten bei juvenilen Blutungen sogar nur in 14,7 % die Diagnose ohne Histologie stellen (S. S. 9 bzw. 8).

Außerdem sei daran erinnert, daß es in der Praxis nicht nur auf eine Differenzierung der verschiedenen dysfunktionellen Blutungen ankommt, sondern überhaupt erst einmal auf die Differentialdiagnose organisch bedingter oder dysfunktioneller Blutung, wozu meist neben Anamnese und Klinik eine Abrasio erforderlich ist. Dies gilt um so mehr, als die überwiegende Zahl der Patientinnen sich in einem Alter befindet, in dem die Carcinomhäufigkeit deutlich ansteigt und damit ohnehin ein Gebot zur histologischen Untersuchung gegeben ist. Denn ein Vaginalabstrich kann eine organische Ursache - auch eine maligne - nicht ausschließen (4,108).

Bei bekannter Cytologie und Histologie kann die Gegenüberstellung höchstens Rückschlüsse auf die Ätiologie zu-

lassen. Jedoch wird auch hierfür ein einzelner Abstrich kaum genügen, sondern cytologische Serienuntersuchungen und die Aufzeichnung einer genauen Blutungsanamnese zu fordern sein. Unter diesen letztgenannten Umständen hätten natürlich die Abstriche gleichzeitig eine größere diagnostische Aussagekraft, da dann die für die einzelnen Hormone spezifischen Kriterien besser zu beurteilen wären. Dies wäre ein mögliches, aber schon nicht mehr einfacheres, wenn auch noch ungefährlicheres Verfahren als die Abrasio. Trotzdem wäre die cytologische Untersuchung meines Erachtens auch dann noch keine zuverlässige selbständige Methode, denn unter Berücksichtigung aller in dieser Arbeit genannten Faktoren bestünden weiterhin genügend Unsicherheitsmomente, um eine klare Diagnose zu verhindern. Um nur ein Beispiel zu nennen, sei folgende Situation geschildert: hinter einer Abstrichserie mit dem anfänglichen Bild der mittleren Proliferation, das dann in das der Sekretion übergeht, könnte sich am Endometrium sowohl eine bestimmte Ausbildungsstufe der Sekretion als auch eine glandulär-cystische Hyperplasie mit sekretorischer Umwandlung verbergen. Außerdem könnte es sich um einen je nach Hormonlage verschieden hohen Proliferationsgrad bei Follikelpersistenz mit eingetretener Atresie handeln, da ein Östrogenabfall im cytologischen Abstrich häufig ein dem Progesteroneffekt ähnliches Bild hervorruft. Damit liegt eigentlich der diagnostische Wert des Vaginalabstriches nicht im Ersatz einer schwierigeren durch eine einfachere Methode, sondern gerade in der Kombination beider. Dies bewährt sich besonders bei scheinbaren Diskrepanzen, da hier oft ein wichtiger Beitrag zur Verfeinerung der Diagnostik geleistet werden kann (111).

Als Einzelabstrich kann die Cytologie in diesem Zusammenhang jedoch bei der Beobachtung bzw. Kontrolle einer nach gestellter Diagnose gezielt angesetzten Hormontherapie dienen und somit eine individuelle Steuerung ermöglichen (12). Aber auch hier wird man gern auf eine Reihe von Abstrichen zurückgreifen, wenn auch in weniger dichtem zeitlichen Abstand voneinander. Das Gleiche gilt für Rezidivfälle einer

glandulär-cystischen Hyperplasie (43) sowie für die juvenilen Blutungen (77).

So wird die optimale Leistungsfähigkeit der funktionellen Colpocytologie erzielt in der Kombination mit der Histologie und unter Einbeziehung der Klinik, da eine exakte Blutungsanamnese und ein gewissenhafter klinischer Befund Voraussetzungen für eine zuverlässige Aussagekraft des Vaginalepithels darstellen. Damit bietet der Abstrich ein wichtiges Hilfsmittel nicht nur für neue wissenschaftliche Erkenntnisse, sondern auch für die praktische ärztliche Tätigkeit (12).

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Es war Aufgabe dieser Arbeit festzustellen, ob bei dysfunktionellen Uterusblutungen die Aussagekraft eines einzigen Vaginalabstriches groß genug ist, um ausreichend sichere Rückschlüsse auf die jeweiligen am Endometrium vorliegenden histologischen Veränderungen zuzulassen.

In einem ausführlichen Literaturüberblick wurde über die bisherigen cytologisch-histologischen Untersuchungen berichtet. Es fiel auf, daß die meisten Autoren reine Vergleiche bei bekannter Cytologie und Histologie vorgenommen haben. Die erhaltenen Konkordanzwerte liegen etwa zwischen 70 % und 95 %. Nur in Ausnahmefällen wurde versucht, allein von der Cytologie her die Diagnose der Endometriumshistologie zu stellen, wobei die Resultate unvergleichbar schlechter ausfielen. Weiterhin wurde auf die Ursachen der Diskrepanzen eingegangen und die Möglichkeiten, die die funktionelle Cytodiagnostik bietet, beleuchtet. Anschließend folgten Erläuterungen zum Begriff der dysfunktionellen Uterusblutungen.

Im Rahmen der eigenen Untersuchungen wurden die Abstriche und Abrasate von 83 Frauen mit dysfunktionellen Blutungen ausgewertet. Es zeigte sich, daß keinerlei charakteristische Relationen zwischen der Cytologie des Vaginalepithels und der Histologie des Endometriums nachzuweisen waren, auf Grund derer allein vom Abstrich her die Diagnose der Endometriumshistologie gestellt werden könnte. Ein nur für einen bestimmten Funktionszustand des Endometriums jeweils spezifischer Abstrich konnte also nicht gefunden werden. Vielmehr ergab sich eine weitgehend gleichmäßige Verteilung der verschiedenen cytologischen Bilder auf die einzelnen den Blutungen zugrundeliegenden histologischen Befunde und umgekehrt. Die nachweisbaren Verschiebungen zugunsten der einen oder anderen Gruppe halten sich in so engen Grenzen, daß sie diagnostisch nicht zu verwerten sind. Damit muß die Ausgangsfrage dieser Arbeit eindeutig verneint werden. Ein einzelner Vagi-

nalabstrich erlaubt keine Diagnose der Endometriumshistologie, er kann jedoch als wichtiges Hilfsmittel betrachtet werden, so daß in der Kombination beider Methoden das optimale Verfahren zu sehen ist. Durch Abstrichserien kann die diagnostische Aussagekraft der Vaginalcytologie dagegen wesentlich erhöht werden; als Einzeluntersuchung hat sie vorwiegend in der Kontrolle einer gezielt angesetzten Hormontherapie ihre Berechtigung.

V. LITERATURVERZEICHNIS

1. Albeaux-Fernet,M., Busser,F. et Zerah,C.
Biopsies cyto-hormonales de l'endomètre et frottis vaginaux. Résultats comparés.
Sem. Hôp. 26,4881 (1950)

2. Allen,W.M.
Functional uterine bleeding.
South. Med. J. 44,817 (1951)

3. Allen,W.M.
Functional uterine bleeding.
Clin. Obstet. Gynec. 1,825 (1958)

4. de Allende,I.C.L.
Endocrinological implications of colpocytology.
Obstet. Gynec. Survey 13,753 (1958)

5. Arnold,E. und Roth,O.A.
Grenzen und Möglichkeiten der zytohormonalen Diagnostik aus dem Vaginalsekret im Rahmen einer gynäkologischen Sprechstunde bei einmaliger Untersuchung.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12,1110 (1952)

6. Berger,J.
Die hormonale Zytodiagnostik und Blutungskurve als Hilfsmittel in der Differenzierung der Blutungen bei glandulär-cystischer Hyperplasie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 23,627 (1963)

7. Bernard,I. et Bernard,D.
La valeur comparative du cytodiagnostic vaginal.
Journées Gynécologiques Franco-Suisses, Basel, 1950

8. Besserer,G.
Das zytologische Bild des Scheidenabstrichs bei glandulär-cystischer Hyperplasie.
Arch. Gynäk. 180,74 (1951)

9. Bettendorf,G.
Die Regulierung der Ovarialfunktion.
Ärztl. Forsch. 16,308 (1962)

10. Bonime,R.G.
Vaginal smears in the evalution of ovarian development and activity.
Amer. J. Obstet. Gynec. 60,1306 (1950)

11. Bory,R. et Caplier,P.

Le follicule persistant de l'ovaire.
Presse Méd. 70,331 (1962)

12. Boschann,H.-W.

Leistung, Möglichkeit und Grenzen der gynäkologischen Zytodiagnostik.
Berl. Med. 8,477 (1957)

13. Boschann,H.-W.

Praktische Zytologie. Gynäkologische Zytodiagnostik für Klinik, Laboratorium und Praxis.
Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1960

14. Boschann,H.-W.

Gynäkologische Zytodiagnostik.
Ärztl. Lab. 8,49 (1960)

15. Breipohl,W.

Das Vorkommen von Glykogen bei der glandulär-cystischen Hyperplasie der Uterusschleimhaut und seine Bedeutung.
Zbl. Gynäk. 60,1481 (1936)

16. Bruntsch,K.H., Hammerstein,J., Thomascheck,G. und Zielske,F.

Medica-Taschenbuch der Frauenheilkunde und Geburtshilfe.
Medica Verlag Stuttgart-Wien-Basel 1964/65

17. de Brux,J.

Is the presence of a highly proliferative cell type (estrogenic type) during the second half of the cycle incompatible with normal luteal function?
Acta Cytol. 6,302 (1962)

18. de Brux,J.

La biopsie d'endomètre - moyen d'investigation de l'activité hormonale de l'ovaire.
Sem. Hôp. 38,2365 (1962)

19. Busanny-Caspari,W. und Undeutsch,D.

Zum Vorkommen von Glykogen bei der glandulär-cystischen Hyperplasie des Endometriums.
Arch. Gynäk. 188,1 (1956)

20. Buschbeck,H.

Zur Systematik der ovariellen Funktionsstörungen.
Gynaecologia 143,149 (1957)

21. Buschbeck,H.

Zur Genese der Hyperplasia endometrii und der aus ihr stammenden Blutungen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 17,162 (1957)

22. Buttenberg,D. und Sackreuther,W.J.

Die "juvenilen Blutungen".
Med. Welt 45,2346 (1963)

23. Chacón,M. y Prieto,A.

Hemorragias uterinas juveniles.
Toko-ginec. Prát. 19,310 (1960)

24. Corbett,H.V.

Irregular uterine bleeding.
Brit. J. Clin. Pract. 16,385 (1962)

25. Courrier,R.

Recherches sur l'antagonisme des hormones folliculaires et luténiques.
C. R. Soc. Biol. 104,280 (1930)

26. Courty,L. et Gaudefroy,M.

Intérêt et résultats des examens conjugués de la biopsie d'endomètre et des frottis vaginaux.
Bull. Ass. Gynéc. et Obstét. 2,442 (1950)

27. Durando,C. e Garbagni,G.

Considerazioni sul valore comparativo tra gli strisci vaginali cito-ormonali e la biopsia dell'endometrio.
Minerva Ginec. 7,5 (1955)

28. Eckert,J.

Die glandulär-cystische Hyperplasie in der Spät-menopause.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 16,255 (1956)

29. Falconer,B.

Investigations into the uterine mucosa. IV. Pathologic and clinical classification of Metropathia haemorrhagica.
Acta Obst. & Gyn. Scand. 27, suppl. 5 (1947)

30. Férin,J.

Contribution à l'étude du déterminisme hormonal des aspects endométriaux, la morphologie de l'endomètre de la femme ovariectomisée soumise à des cures oestrogènes de durée égale et d'intensité croissante.
Ann. Endocr. 4,56 (1943)

31. Férin,J.

De la vitesse d'apparition des vacuoles glycogéniques chez la femme ovariectomisée folliculinisée, lors de la charge progestinique.
Ann. Endocr. 8,69 (1947)

32. Férin,J. et Demol,R.

Corrélations et discordances entre le frottis vaginal et l'image endométriale.
Ann. Endocr. 11,668 (1950)

33. Fernández-Ruiz,C.

Metropatía juvenil.
Rev. Mex. Cir. Ginec. Cáncer 28,201 (1960)

34. Ferrari,V. e Carbonara,A.

Aspetti citologici nell'iperplasia dell'endometrio.
Arch. Ostetr. 62,433 (1957)

35. Foix,A. y Raffo,G.

Relaciones entre la clinica de las metrorragias funcionales y el tipo histológico del endometrio.
Semana Méd. 31,1 (1953)

36. Freise,H.-R.

Histologie und Cytologie in der gynäkologischen Funktionsdiagnostik.
Inaug. Diss. Univ. Heidelberg, 1955

37. Gaudefroy,M.

Nécessité pour le diagnostic cyto-hormonal gynécologique du couplage systématique de la colpocytologie et de la biopsie de l'endomètre.
Rev. Franc. Gynéc. 52,193 (1957)

38. Gitsch,E. und Seibert,E.

Die glandulär-cystische Hyperplasie des Endometriums im Spiegel der Cytologie des Scheidenepithels.
Z. Geburtsh. Gynäk. 140,266 (1954)

39. von Haam,E., Luz,N.P. and Montalvo-Ruiz,L.

The vaginal smear in disturbed luteal function.
Acta Cytol. 6,287 (1962)

40. Hammerstein,J. und Nevinny-Stickel,J.

Kombinierte hormonanalytische und morphologische Untersuchungen bei Frauen mit rezidivierenden funktionellen Blutungsstörungen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22,910 (1962)

41. Hammond,D.O.

Endocrine colpocytology. A partial review of the literature and a quick staining technic.
Western J. Surg. 70,21 (1962)

42. Hammond,D.O.

Colpocytologic evidence of progesterone production.
Amer. J. Obstet. Gynec. 21,308 (1963)

43. Hecker,I.

Vergleichende Untersuchungen über die Histologie des Endometriums und die Cytologie des Scheidenabstrichs bei der glandulär-cystischen Hyperplasie des Endometriums im klimakterischen Alter.
Inaug. Diss. Univ. Hamburg, 1960

44. Herrmann,U.

Beitrag zur unterschiedlichen Ansprechbarkeit von Vaginalepithel und Endometrium auf Follikelhormon.
Zbl. Gynäk. 77,161 (1955)

45. Hertig,A.T. and Rock,J.

A series of potentially abortive ova recovered from fertile women prior to the first missed menstrual period.
Amer. J. Obstet. Gynec. 58,968 (1949)

46. Hess,J.

Zur Histologie des Endometriums bei funktionellen atypischen Uterusblutungen.
Inaug. Diss. Univ. Basel, 1952

47. Hill,G.

Functional uterine bleeding.
Brit. Med. J. 4943,812 (1955)

48. Hinz,W.

Die Bedeutung der Blutungsanamnese für die funktionelle Schleimhautdiagnostik. Zugleich ein Beitrag zur Zusammenarbeit zwischen Kliniker und Histologen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 14,518 (1954)

49. Hoffmann,F.

Über die Progesteronbildung im Cyclus und in der Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 70,1177 (1948)

50. Holmstrom,E.G.

Functional uterine bleeding.
Amer. Med. Ass. 156,580 (1954)

51. Hooker,C.W. and Forbes,T.R.

A bio-essay for minute amounts of progesterone.
Endocrinology 41,158 (1947)

52. Hughes,E.C.

Irregularities of the corpus luteal phase of the menstrual cycle.
Clin. Obstet. Gynec. 2,190 (1959)

53. Igel,H.
Gynäkologische Zytodiagnostik. Atlas und Leitfaden.
Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1959

54. Jaeger,J. und Erdenen,S.
Zytodiagnostik bei normaler und gestörter Funktion des weiblichen Genitales.
Med. Welt 42,2147 (1960)

55. Jenny,J.
Grenzen und Möglichkeiten der hormonalen Zytodiagnostik.
Gynaecologia 145,279 (1958)

56. Just,E.
Die Bedeutung der Cytologie in der gynäkologischen Funktionsdiagnostik und ein Vergleich ihrer Ergebnisse mit denen der Histologie.
Inaug. Diss. Univ. Heidelberg, 1955

57. Kimball,C.D.
Adolescent uterine hemorrhage.
Northwest Med. 61,772 (1962)

58. Kowalski,E.
Functional bleedings of the uterus.
Pol. Tyg. Lek. 15,1876 (1960)

59. Kyank,H.
Beitrag zum Krankheitsbild der glandulären Hyperplasie.
Zbl. Gynäk. 71,183 (1949)

60. Kyank,H.
Ovarialbefunde bei glandulärer Hyperplasie.
Zbl. Gynäk. 71,1202 (1949)

61. Labhardt,A.
Klinik der inneren Sekretion.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957

62. von Langsdorff,K.
Histologie und Cytologie in der gynäkologischen Funktionsdiagnostik.
Inaug. Diss. Univ. Heidelberg, 1957

63. Lax,H.
Histologischer Atlas gynäkologischer Erkrankungen.
VEB Georg Thieme, Leipzig, 1956

64. Leinzinger,E.
Diagnose und Einteilung der funktionellen Blutungen.
Wien. Med. Wschr. 109,903 (1959)

65. Mac Lennan,C.E.

The major types of dysfunctional uterine bleeding.
Clin. Obstet. Gynec. 2,218 (1959)

66. Lichtwitz,A. et Fitoussi,M.

Les frottis dans les dysfonctions ovariennes.
Sem. Hôp. 23,695 (1947)

67. Liu,W.

Correlation between vaginal cytology and endometrial histology.
Amer. J. Obstet. Gynec. 80,321 (1960)

68. Liu,W. and Graham,R.M.

Correlative studies on endometrial cytology, endometrial histology and vaginal cytology.
Acta Cytol. 2,623 (1958)

69. Magendie,J., Bernard,I. et Arrighi,M.

La valeur comparative du cytodiagnostic vaginal.
Bull. Féd. Soc. Gynéc. Obstét. Franc. 3,446 (1951)

70. Maroudis,D.

Recherches expérimentales sur les facteurs provoquant l'hyperplasie glandulaire de l'endomètre.
Gynéc. et Obstét. 60,429 (1961)

71. von Massenbach,W.

Über hormonal bedingte Blutungsstörungen.
Med. Klin. 50,1992 (1955)

72. Mathieu,J. et Villedieu,P.

Les méno-métrorrhagies fonctionelles à propos de 131 observations - valeur de la biopsie cyto-hormonale comme guide du traitement.
Presse Méd. 63,404 (1955)

73. Meyer,R.

Zur Lehre von der Ovulation und der mit ihr in Beziehung stehenden normalen und pathologischen Vorgänge am Uterus, nebst Bemerkungen zur Hormonlehre.
Zbl. Gynäk. 44,473 (1920)

74. Miraglia,F.

La citologia vaginale nella diagnostica delle disfunzioni mestruali. Contributo clinico.
Minerva Ginec. 14,394 (1962)

75. Moricard,R. et Hobey,M.

Classification des états dystrophiques de la muqueuse utérine.humaine et déterminisme hormonal.
Ann. Endocr. 4,41 (1943)

76. Napp,J.H. und Plotz,J.

Der Wert des Vaginalabstrichs. Diagnose und Behandlung der funktionellen Amenorrhoe und der cystisch-glandulären Hyperplasie des Endometriums.
Med. Klin. 47,104 (1952)

77. Napp,J.H. und Protzen,H.

Die "juvenilen Blutungen".
Dtsch. Med. Wschr. 85,1007 (1960)

78. Netter,A.

Étude critique de la valeur endocrinienne du cyto-diagnostic vaginal.
Presse Méd. 68,771 (1960)

79. Nyklicek,O.

Vergleichende Studie über die Korrelation zwischen Histologie der Endometriumschleimhaut und Zytologie des Scheidenabstriches bei der glandulär-cystischen Hyperplasie.
Zbl. Gynäk. 77,775 (1955)

80. Ober,K.G.

Grundlagen der Hormonbehandlung funktioneller gynäkologischer Blutungen.
Dtsch. Med. Wschr. 80,552 (1955)

81. Ober,K.G.

Die Behandlung der funktionellen gynäkologischen Blutungen.
Therapiewoche 6,508 (1956)

82. Ober,K.G.

Die Anwendung der Sexualhormone in der Gynäkologie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 17,610 (1957)

83. Ober,K.G.

Das Ovar. In: Labhardt,A. (61)

84. Otto,E.K.

Histologie und Cytologie in der gynäkologischen Funktionsdiagnostik.
Inaug. Diss. Univ. Heidelberg, 1954

85. von Pallos,K.

Der Glykogengehalt der hyperplastischen Gebärmutterschleimhäute.
Z. Geburtsh. Gynäk. 124,237 (1942)

86. Papanicolaou,G.N.

The sexual cycle in the human female, as revealed by vaginal smears.
Amer. J. Anat. 52,519 (1933)

87. Papanicolaou,G.N.

A general survey of the vaginal smear and its use in research and diagnosis.
Amer. J. Obstet. Gynec. 51,316 (1946)

88. Papanicolaou,G.N.

Atlas of Exfoliative Cytology.
Harvard University Press, Cambridge, Mass., 1954

89. Papanicolaou,G.N. and Traut,H.F.

Diagnosis of Uterine Cancer by the Vaginal Smear.
Commonwealth Fund, New York, 1943

90. Papanicolaou,G.N. and Marchetti,A.A.

The Epithelia of Women's Reproductive Organs.
Commonwealth Fund, New York, 1948

91. Pundel,J.P.

Les Frottis Vaginaux et Cervicaux.
Masson & Cie., Paris, 1950

92. Pundel,J.P.

La pycnose nucléaire des cellules vaginales. Étude critique des différents critères. Nécessité d'une définition précise et standardisée.
Bull. Soc. Belge Gynéc. Obstét. 26,630 (1956)

93. Pye,A.

Valeur comparée des frottis vaginaux et de la biopsie d'endomètre.
C. R. Soc. Franc. Gynéc. 21,330 (1951)

94. Reimsbach,G.

Histologie und Cytologie in der gynäkologischen Funktionsdiagnostik.
Inaug. Diss. Univ. Heidelberg, 1954

95. Robey,M.

Les hémorrhagies utérines fonctionelles.
Presse Méd. 66,1313 (1958)

96. Rockenschaub,A.

Der menstruelle Cyclus.
Z. Geburtsh. Gynäk. 155,105 (1960)

97. Rockenschaub,A. und Kofler,E.

Die überhohe Proliferation des Endometriums als Zeichen ovarieller Unterfunktion.
Zbl. Gynäk. 77,1882 (1955)

98. Roth,O.A.

Das Kolpopyknogramm als Kontrollmethode der Follikelhormonwirkung.
Zbl. Gynäk. 74,1489 (1952)

99. Ruiz,V. y Benzecry,L.J.

El endometrio en la metrorragia funcional del climaterio.
Obstetr. y Ginecol. Latino-Amer. 14,126 (1956)

100. Saewa-Danowa,G.

Funktionelle Uterusblutungen und ihre neuro-endokrine Bedingtheit.
Zbl. Gynäk. 84,953 (1962)

101. Schmitt,A.

Eine Gradeinteilung für die funktionelle Zytodiagnostik in der Gynäkologie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13,593 (1953)

102. Schmölling,H.

Vergleichende Untersuchungen zur Leistungsfähigkeit der diagnostischen Verfahren bei Zyklusstörungen.
Z. Geburtsh. Gynäk. 150,166 (1958)

103. Schröder,R.

Beiträge zur normalen und pathologischen Anatomie des Endometriums.
Arch. Gynäk. 98,81 (1912)

104. Schröder,R.

Der anatomische und klinische Begriff der Metropathia haemorrhagica.
Zbl. Gynäk. 44,1401 (1920)

105. Schröder,R.

Gynäkologie. Für Studium und Praxis.
Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1947

106. Schröder,R.

Endometrial hyperplasia in relation to genital function.
Amer. J. Obstet. Gynec. 68,294 (1954)

107. Sedlacek,V.

On the aetiology of glandular cystic hyperplasia of the endometrium.
Ceskoslov. Gynaekol. 22/36,242 (1957)

108. Shah,P.N. and Dave,M.J.

Dysfunctional uterine bleeding. The relationship of microscopic observations to treatment.
J. Obstet. Gynaec. India 9,226 (1959)

109. Siebke,H.

Funktionelle Blutungen und hormonale Abrasio. - Kritische Worte zur Nomenklatur.
Arch. Gynaek. 193,333 (1959)

110. Smith,R.A., Albert,A. and Randall,L.M.

Chorionic gonadotropin in the blood and urine during early pregnancy.
Amer. J. Obstet. Gynec. 61,514 (1951)

111. Smolka,H. und Soost,H.-J.

Grundriß und Atlas der gynäkologischen Cytodiagnostik.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1965

112. Sora,P.

Diverso comportamento della reattivita specifica della vagina e di quella dell'endometrio nelle disfunzioni sessuali.
Ann. Ostetr. 77,649 (1955)

113. Stoll,P.

Das Scheidensekret. Morphologie, Cytologie, Cyclus.
Arch. Gynaek. 195,21 (1961)

114. Stoll,P. und Jaeger,J.

Histologie und Cytologie in der gynäkologischen Funktionsdiagnostik.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 14,322 (1954)

115. Stoll,P. und Ledermair,O.

Histologie und Cytologie in der gynäkologischen Funktionsdiagnostik (ein statistischer Vergleich bei 1132 Untersuchungen).
Gynaecologia 145,270 (1958)

116. Stoll,P. und Muth,H.

Die Bedeutung des Vaginalsmear in der Differentialdiagnose gutartiger gynäkologischer Erkrankungen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12,424 (1952)

117. Tietze,K.

Die Follikelpersistenz mit glandulärer Hyperplasie des Endometriums in vergleichend pathologischer, experimenteller und genetischer Beziehung.
Z. Geburtsh. Gynäk. 108,79 (1934)

118. Tietze,K.

Der weibliche Zyklus und seine Störungen. In: Seitz-Amreich, Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 2.
Urban und Schwarzenberg, Berlin und Wien, 1952

119. Ufer,J.

Hormontherapie in der Frauenheilkunde. Grundlagen und Praxis.
Walter de Gruyter & Co., Berlin, 1966

120. Wachtel,E. and Plester,J.A.

Hormonal assessment by vaginal cytology.
J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp. 61,195 (1954)

121. Waschke,G.

Das Vaginalabstrichbild im Vergleich zu den Endometriumsveränderungen bei Blutungen im Klimakterium.
Zbl. Gynäk. 78,1775 (1956)

122. Weiser,P.

Zur Funktionsdiagnose im weiblichen Zyklus. Ein Vergleich der zytologischen und histologischen Befunde.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 25,550 (1965)

123. Wenner,R.

Grundriss der gynäkologischen Endokrinologie.
B. Schwabe, Basel, 1952

124. Yaneva,A. et Gorins,A.

Les frottis vaginaux dans l'exploration de la fonction ovarienne.
Sem. Hôp. 38,2363 (1962)

125. Zander,J.

Progesterone in human blood and tissues.
Nature 173,406 (1954)

126. Zinser,H.K.

Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie.
Gustav Fischer, Jena, 1957

127. Zinser,H.K. und Wied,G.

Die Zytodiagnostik in der Gynäkologie.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1957

128. Zondek,B., Toaff,R. and Rozin,S.

Cyclic changes in the vaginal but not in the uterine mucosa of amenorrheic women, induced by single injections of oestrone and progesterone precipitates.
J. Clin. Endocr. 10,615 (1950)

Danksagung

Herrn Professor Dr. med. Hanns-Werner B o s c h a n n gilt mein Dank für die freundliche Überlassung des Themas dieser Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. Friedrich S t e i n danke ich für die Bereitstellung der histologischen Präparate.

Lebenslauf

Am 7. Mai 1939 wurde ich als Tochter des Innenarchitekten Curt Schlapper und seiner Frau Charlotte, geb. Diez, in Berlin geboren. Dort besuchte ich von 1945 bis 1951 die Grundschule und bis zum Abitur 1958 die Oberschule.

Im Herbst 1958 begann ich mit dem Medizinstudium, das ich bis auf ein Semester an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg an der Freien Universität Berlin absolvierte. Im März 1965 legte ich das Staatsexamen ab und bin seit April 1965 als Medizinalassistentin tätig.